

ДОКТОРА
С. КОНОВАЛОВА

ВОЛШЕБНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ

И. М. Кветной
С. С. Коновалов

МЕДИЦИНА, КОТОРУЮ МЫ НЕ ЗНАЕМ



И. М. Кветной
С. С. Коновалов

ВОЛШЕБНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ

МЕДИЦИНА, КОТОРУЮ МЫ НЕ ЗНАЕМ

Санкт-Петербург
«Прайм-ЕВРОЗНАК»
2006

УДК 57
ББК 28.704
К32

Кветной, И. М.

К32 Волшебные молекулы здоровья / Игорь Моисеевич Кветной, Сергей Сергеевич Коновалов. — СПб.: Издательство «Прайм-ЕВРОЗНАК», 2006. — 218, [6] с.

ISBN 5-94946-131-2

Этой книгой Доктор С. С. Коновалов, автор «Книг, которые лечат», открывает новую серию. Многие годы занимаясь научной деятельностью, он решил вместе со своими коллегами-учеными донести до самого широкого круга читателей результаты исследований тех ученых, чьи работы связаны в первую очередь с вопросами здоровья и благополучия человека. Задача «круглого стола» — изложить в популярной форме самые передовые методы научного поиска, наиболее интересные и важные открытия современной биологии и медицины.

В книге, которую вы держите в руках, Доктор Коновалов и его коллега, профессор, член-корреспондент РАЕН И. М. Кветной рассказывают о зарождении, развитии и достижениях нейроиммуноэндокринологии — науки, которая занимается изучением механизмов регуляции процессов жизнедеятельности организма с помощью гормонов — «волшебных молекул». Авторы в увлекательной форме повествуют о наиболее важных и интересных вехах истории этой молодой науки, об основных группах гормонов, о том, как они влияют на здоровье человека, какие возможности открывает перед медициной их использование.

Для широкого круга читателей.

Игорь Моисеевич Кветной,
Сергей Сергеевич Коновалов

ВОЛШЕБНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ

Подписано в печать 09.06.2006. Формат 84х108 $^{1}/_{32}$. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 11,76. Доп. тираж 10 000 экз. Заказ № 4933.

«ПРАЙМ-ЕВРОЗНАК». 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 41.

Общероссийский классификатор продукции ОК-005-93,
том 2–953000 – книги, брошюры.
Издание осуществлено при техническом участии ООО «Издательство АСТ».

ОАО «Владимирская книжная типография»
600000, г. Владимир, Октябрьский проспект, д. 7.
Качество печати соответствует качеству предоставленных диапозитивов

ISBN 5-94946-131-2

Оглавление

К НАШИМ ЧИТАТЕЛЯМ 5

ГЛАВА 1. ЧЕТЫРЕ РОЖДЕНИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИИ 10

Прогулка в прошлое 10

Лондон, 1902 год... 13

Неожиданные открытия 16

Золотой век гормонов 18

На гормоны заводят досье 25

ГЛАВА 2. СИМФОНИЯ ЖИЗНИ 31

Дирижер и первая скрипка 31

Карлики и гиганты 33

Со щитом или без щита? 40

Болезнь гуттаперчевого мальчика 46

Разгадка тайн тимуса 48

Разнообразие солистов 53

ГЛАВА 3. ЗАГАДКИ ДРЕВНЕЙ ЖЕЛЕЗЫ 61

«...Нет ничего лучше плохой погоды» 61

Зачем человеку аппендикс? 64

Где еще есть мелатонин? 67

Мелатонин — гормон сна?! 71

Опухоли и мелатонин: новые идеи 75

Заманчивые перспективы 77

ГЛАВА 4. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТРЕССА 80

Открытие Ганса Селье 81

Серотонин: самоубийство
или жизнь в розовом цвете 87

Командные пункты 89

Неожиданное пророчество Шекспира 92

ГЛАВА 5. РЕАЛЬНОСТЬ ФАНТАЗИИ СВИФТА 96

Шутки — дело серьезное 97

Сказки и действительность 98

Опять пептиды 100

Преданные ученики 102

В стране тюльпанов 105

ГЛАВА 6. ЭНДОКРИННЫЙ МОЗГ 111

Ярмарка имен 112

Хаос? Нет — гармония! 113

Нейромедиаторы и дисфункции мозга 116
Болезнь Альцгеймера: загадочное слабоумие 118
Иммунологическая привилегия мозга 124
ГЛАВА 7. ТАИНСТВЕННЫЕ НЕЗНАКОМЦЫ 129
Двуликие Янусы 129
Невидимые помощники кислорода 132
Защитник сладкоежек 137
Сердечные тайны 144
С «убийц» срывают маску 151
Организм — фабрика лекарств 155
Феромоны — гормоны общения 157
Чего не знал Дарвин! 164
ГЛАВА 8. НЕПОХОЖИЕ БРАТЬЯ 170
Удивительные явления 170
Жиры тоже нужны 173
Мастера на все руки 174
Сладкие муки родов 178
Поиски и находки 182
ГЛАВА 9. КАТАЛОГ ДЕЗОДОРО 186
Картотека гормонов 187
Гормоны иммунитета 194
Мужчины и женщины 196
Пептиды на конвейере 199
Управляемые гормоны 200
Очевидное или невероятное? 203
ГЛАВА 10. ЗВЕЗДЫ ПЕРВОЙ ВЕЛИЧИНЫ 205
Альфред Нобель и его премии 205
Летопись открытий 207
«Медицина — это судьба» 216
ПРОЩАЯСЬ С ЧИТАТЕЛЯМИ... 217

К НАШИМ ЧИТАТЕЛЯМ

Тот январский вечер был очень красив. Такие вечера редко выпадают в Петербурге. Разгулявшийся утром ветер совершенно стих. Под ногами скрипел морозный снег. Мы шли по Кронверкскому проспекту вдоль Петропавловской крепости, в вечернем мареве мягко светились желто-оранжевые фонари. Красные огоньки машин вытягивались в цепочки и манили вслед за собой. Такие совместные прогулки в суете дней, заполненных работой и заботами, выпадали нечасто, и разговор, как всегда бывало при встречах, опять перешел на проблему, которая волновала нас обоих — каким образом органы и системы человеческого организма согласованно регулируют свою деятельность, какие информационные механизмы участвуют в этом, где происходит их сбой и как можно восстановить их функции?

Именно тогда у нас возникло желание написать эту книгу. Книгу о науке, которая из скромной Золушки превратилась в прекрасную фею. Книгу об удивительном мире гормонов — «чудесных молекул», ангелов-хранителей благополучия нашей жизни.

Нам захотелось сделать такую книгу, читая которую, вы могли бы ощутить атмосферу научного поиска с разнообразными идеями и неожиданными решениями, радостью открытий и горечью разочарований, смелыми обобщениями и полетом фантазии — всем тем, что творится в лабораториях и клиниках. Нам хотелось, чтобы в книге чувствовался тот водоворот событий, который, вовлекая в себя результаты различных исследований, подчас незаметные в его бурлящих водах, в конце концов, вырывается на стремнину и несется бурным потоком, сметая на своем пути все устаревшие догмы и теории.

Эта книга о нейроиммуноэндокринологии — науке, изучающей механизмы регуляции процессов жизнедеятельности с помощью биологически активных молекул — химических веществ, вырабатываемых в организме. Прочитав книгу, вы поймете, какая это важная и интересная наука. Отдельные моменты ее жизнеописания напоминают увлекательный детектив. Да и сама история ее развития могла бы стать сюжетом для занимательной романтической повести. Сталкиваясь в течение многих лет с непониманием, безразличием, субъективными недооценками, наука о гормонах стойко перенесла все испытания и с честью вступила в свой нынешний «золотой век».

Важность химической регуляции физиологических процессов теперь сомнений не вызывает. С каждым годом расширяется список гормонов. Только за последние 50 лет он увеличился в сотни раз. Если раньше считалось, что эндокринная система объединяет в себе около десятка специализированных органов — желез внутренней секреции, продуцирующих не более 10–12 различных гормонов, то сегодня, пережив подлинную революцию, нейроиммуноэндокринология изучает уже несколько тысяч химических веществ, которые синтезируются не только в особых эндокринных клетках, нейронах и иммунокомпетентных структурах, но практически во всех клетках различных органов и тканей организма!

Тезис «Любой орган продуцирует гормоны», который совсем недавно показался бы абсурдным, теперь стал основным постулатом современной теории гормональной регуляции процессов жизнедеятельности.

Нейроиммуноэндокринология активно вторгается во все отрасли современной медицины, революционизируя подходы к диагностике и поиску эффективных средств борьбы со многими заболеваниями, в том числе и такими, которые ранее считались совершенно неизлечимыми. В прямом смысле это от-

носится к раку и системным заболеваниям крови, ревматизму и подобным ему болезням, инфекционным процессам, акушерской патологии. Открытие «чудесных молекул», способных играть определяющую роль в механизмах таких, казалось бы, таинственных процессов, как память, обучение, сон, мышление, галлюцинации, эмоции, создало совершенно новые перспективные предпосылки для профилактики и лечения тяжелых психических заболеваний, успешной борьбы с наркоманией и алкоголизмом.

Мы глубоко убеждены, что наступает время познания непознанного, но выполнить эту задачу можно только при смелом сочетании традиционных и нетрадиционных методов исследования, лечения и профилактики болезней. Ярким примером тому служат сегодня уже тысячи пациентов, которые, придя на сеансы Доктора Коновалова больными людьми, безуспешно потратившими на лечение долгие годы, выходят из зала, забыв о своих страданиях, полные желанием жить и созидать.

Обсуждая эти поразительные результаты, мы оба были единодушны в том, что именно «волшебные молекулы» — гормоны — могут быть теми мишенями, на которые действуют информационно-энергетические поля, концентрируемые Доктором, восстанавливая нарушенные коммуникационные связи, ставшие причиной того или иного заболевания.

Многое сделано, но предстоит достичь еще большего... Идя по вечернему городу, мы размышляли о будущем интегральной науки — нейроиммуноэндокринологии, о том, какие фантастические возможности появляются благодаря открытиям, о которых поведают читателю страницы этой книги.

Нам было очевидно, что «царство гормонов» в организме человека и открытия, сделанные в этом направлении за последние годы и, по существу, заставившие

пересмотреть многие, казавшиеся ранее незыблемыми, постулаты биомедицины, могут заинтересовать широкий круг людей. Разнообразие вопросов и живое участие слушателей разного возраста, уровня образования и социального положения в различных аудиториях в России и за границей, где в последние годы нам приходилось часто выступать, еще более укрепляют нас в решении попытаться рассказать о наиболее значительных достижениях нейроиммуноэндокринологии на страницах отдельной научно-популярной книги.

Рассуждая об этом в тот замечательный зимний питерский вечер, мы и решили написать совместную книгу. Чтобы объяснить читателю те сложные процессы, от которых зависит его жизнь и здоровье, нам показалось интересным и полезным объединить знания и достижения профессионального ученого, многие годы работающего в области нейроиммуноэндокринологии, с опытом, мастерством и плодотворной практикой Доктора.

Эта книга будет полезна всем — и тем, кто посещает сеансы Доктора, и тем, кто пока здоров и не нуждается во врачебной помощи. И те и другие познакомятся с молекулярными механизмами регуляции жизнедеятельности, смогут представить себе, как происходит сбой и восстановление функций гормонов при различных заболеваниях и лечебном воздействии информационно-энергетических полей.

Мы были уверены, что читатели с интересом и пользой проведут несколько часов в мире «волшебных молекул-гормонов» на страницах этой книги, и мы ее написали. Теперь она перед Вами.

Если после знакомства с этой книгой вы с еще большим интересом и вниманием будете слушать и читать слова Доктора, с пользой для себя воспринимать его учение, а кто-то из молодых читателей и пациентов, может быть, захочет связать свою профессиональную

судьбу с медициной или биологией, авторы убедятся в том, что они не ошиблись и их творческое объединение оказалось на самом деле полезным. А тогда, обещаем — «продолжение следует»!..

И. Кветной,
С. Коновалов
Петербург, январь-июль, 2004

Глава 1
ЧЕТЫРЕ РОЖДЕНИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

События, о которых мы расскажем, готовились исподволь, неспешно и незаметно, в течение ста с небольшим лет, а переворот, который они совершили в естествознании, обрушился на научный мир с ошеломляющей быстротой.

Эндокринология, наука о высокоактивных химических веществах, обеспечивающих поддержание гомеостаза (постоянства внутренней среды) на строго определенном уровне, оптимальном для жизнедеятельности, сравнительно молода. Ей скоро исполнится 150 лет. Но за этот срок она пережила немало: в ее истории были периоды расцвета и упадка. Четыре раза она приносила в биологию и медицину такие революционные открытия, кардинально меняющие устоявшиеся взгляды, что даже сменила имя, превратившись в нейроиммуноэндокринологию. В ее «личном деле» немало удивительных документов. Со многими из них мы познакомимся.

Прогулка в прошлое

Девятнадцатый век оказался щедрым для науки и искусства. Научная мысль и художественное творчество не уступали друг другу в гениальных открытиях, великих произведениях, талантливых собратьях. Менделеев и Чайковский, Лобачевский и Гюго, Бэр и Достоевский, Бутлеров и Репин... Биология и медицина тоже не остались в стороне. В то время жили и плодотворно работали Павлов и Мечников, Сеченов и Вирхов, Мендель и Пастер, многие другие выдающиеся естествоиспытатели.

Буйная фантазия экспериментаторов не знала границ. Ученые ставили опыты, проведение которых еще незадолго до этого считалось абсурдным и невозможным. Развитие технической мысли не могло не сказаться на биологии. Появились более сильные микроскопы, различные приспособления для физиологических и биохимических исследований, и, как результат, — новые факты и открытия. Развитие хирургической техники предоставило возможность проведения новых экспериментов.

Примером могут служить опыты немецкого физиолога Адольфа Бертольда. В 1849 году ему удалось установить, что при пересадке кастрированному петуху в брюшную полость семенников другого петуха у первого исчезают все последствия кастрации. Впервые экспериментально было показано, что определенные органы оказывают регулирующее влияние на обмен веществ и формирование внешних признаков. Таким образом, в 1849 году эндокринология родилась в первый раз. Бертольд стал ее первым крестным отцом.

Наука не была подготовлена к достойной оценке этих опытов, о них вспомнили лишь через 40 лет — в 1889 году, когда на заседании Парижского биологического общества профессор экспериментальной биологии Шарль Броун-Секар выступил с ошеломляющим сообщением об опытах, проведенных на самом себе. Семидесятидвухлетний ученый вводил себе вытяжки из семенных желез животных и установил, что они оказывают на старческий организм «омолаживающее» действие. Возникало ощущение необыкновенной бодрости, повышались работоспособность, мышечная сила, половой инстинкт. Экстракты из семенников Броун-Секар назвал «эликсиром молодости». Пресса подняла сенсационный шум вокруг этого события, в аптеках стали продавать «Броун-Секаровскую жидкость», за которой выстраивались очереди стариков, жаждущих омоложения. Но Броун-Сека-

ру не удалось избавить мир от старости: омолаживающий эффект оказался кратковременным, а через два-три месяца старческие недуги даже прогрессировали.

Период сенсаций закончился. Радужные надежды сменились пессимизмом. Однако, несмотря на разочарование, опыты Броун-Секара сыграли свою роль — они дали мощный импульс к изучению эндокринных желез, к выяснению значения для организма веществ, выделяемых ими прямо в кровь. В то же время они заложили и инерцию мышления. В последующие годы в эндокринологии господствовали исследования половых желез и вырабатываемых ими продуктов. Изучение других органов и веществ практически не проводилось. Приятным исключением в этом однообразии работ стали эксперименты нашего соотечественника Л. В. Соболева, предположившего, что поджелудочная железа вырабатывает особый гормон — инсулин, регулирующий обменные процессы в организме. Будучи серьезно болен, Соболев не смог в течение своей короткой жизни (он прожил немногим более 40 лет) довести дело до конца, но именно его работы стали путеводной нитью для канадских ученых У. Бантинга и В. Беста, которые в 1922 году выделили из поджелудочной железы экстракт с высокой биологической активностью, обладающий способностью снижать уровень сахара в крови.

Бурное развитие неврологических исследований во второй половине XIX века выдвинуло в лидеры физиологии учение о нервной регуляции. Теория великого И. П. Павлова о рефлекторной дуге, развитие им взглядов И. М. Сеченова о безусловных и условных рефлексах прочно закрепили мнение о том, что именно нервная регуляция является основным и чуть ли не единственным способом управления процессами жизнедеятельности. Казалось, затишье в работе по выяснению роли гормонов — особых химических

факторов, управляющих деятельностью различных органов, — наступил надолго. Но это впечатление было обманчивым. Назревал кризис. Буря разразилась в самом начале XX века.

Лондон, 1902 год...

В один из весенних дней 1902 года молодые биологи В. Бейлис и М. Старлинг из Лондонского университета провели эксперимент, которому суждено было стать важной вехой в дальнейшем развитии эндокринологии.

События, выдающегося для науки значения, протекали очень буднично. Английские исследователи не изобретали ничего нового, они просто повторяли опыты, которые раньше провели независимо друг от друга два физиолога — ученик Павлова Л. Попельский в России (1896) и М. Вертхаймер во Франции (1901). Все четверо ученых получили одинаковые результаты, но правильно интерпретировать их смогли англичане, а именно в верном толковании данных лежало начало второго рождения эндокринологии.

Много лет спустя в одной из своих статей Старлинг писал: *«...учеником Павлова Попельским и независимо Вертхаймером было установлено, что при введении кислоты в петлю тонкой кишки возникает выделение поджелудочного сока даже в том случае, если перерезаны оба блуждающих нерва и разрушены симпатические узлы. При повторении этих опытов мы с Бейлисом нашли, что выделение поджелудочного сока наблюдается при введении кислоты в кишечную петлю, лишенную каких бы то ни было нервных связей с остальным телом. Поэтому стало ясно, что секреторный импульс от кишечника к поджелудочной железе, вызывающий секреторную деятельность последней, должен передаваться не через нервную систему, а через кровь»*.

Именно в этой фразе заключалась гениальная догадка англичан и досадная ошибка их предшественников. Попельский интерпретировал данный феномен как необычную, замыкающуюся вне центральной нервной системы рефлекторную реакцию, а Вертхаймер и того проще — решил, что денервация кишки не была полной, и ругал за это своих помощников.

Старлинг и Бейлис пошли дальше. О продолжении опытов рассказывает сам Старлинг: *«Так как введение кислоты в воротную вену само по себе не вызвало поджелудочной секреции, то пришлось прийти к заключению, что кислота вызывает в эпителиальных клетках кишечника образование какого-то вещества, которое вымывается из эпителиальных клеток током крови и является агентом, стимулирующим секрецию поджелудочной железы»*. Казалось бы, все ясно, поставлена точка, но нет... Англичане — упорные люди, они хотели выяснить все до конца сразу, в ходе одного опыта.

Поскольку события разворачивались почти фантастические, молодой Старлинг решил выступить в роли фокусника. Их коллега профессор К. Мартин, наблюдавший эксперимент, впоследствии напишет: *«Я счастлив, что присутствовал при их открытии. Старлинг сказал: "Тогда это должно быть химическим рефлексом". Быстро отрезав следующий участок тощей кишки, он растер ее слизистую мембрану песком в слабом растворе соляной кислоты, профильтровал и ввел в яремную вену животному. Через несколько мгновений поджелудочная железа ответила много большей секрецией, чем та, которая имела место ранее. Это был великий полдень»*.

Профессор Мартин был прав. День был действительно знаменательный. Эндокринология родилась во второй раз. До того в течение шести десятилетий шло медленное накопление сведений о физиологиче-

ских эффектах экстрактов отдельных органов, в основном половых, а с 1902 года началась эра открытия конкретных химических веществ, название которым — «гормоны» (от греческого *hormao* — побуждение к активности) — дал тот же Старлинг. Фактор, обнаруженный в кишечнике, Бейлис и Старлинг назвали «секретином». Он вошел в историю естествознания как первый гормон дистантного действия, открытый в живом организме.

Понимая, что они открыли принципиально важное явление, Бейлис и Старлинг (так же как и Павлов, который восторженно отозвался о результатах английских исследователей, и другие авторитеты) не могли, тем не менее, представить реальных масштабов значения этого открытия и последствий, которые оно повлечет за собой. А самое главное заключалось в том, что в 1902 году было впервые показано наличие в организме, помимо нервной, другой системы регуляции. Дальнейшее развитие этих идей приведет к третьему рождению эндокринологии — возникновению нейроэндокринологии, когда окажется, что и в нервной системе синтезируются гормоны, необходимые для проведения нервного импульса. Позже эндокринные клетки, синтезирующие те же гормоны, найдут и в органах иммунной системы, где они уже будут определять возникновение и развитие иммунологических реакций. И тогда, наконец, наступит «золотой век» нейроиммуноэндокринологии, свидетелями чего мы и являемся сейчас. Ученые поймут, что в основе действия трех важнейших систем регуляции — нервной, эндокринной и иммунной — лежат химически общие механизмы, тесно связывающие их друг с другом. Именно эта общность и служит плодотворной почвой для сбора огромного урожая данных, на основе которых появляется реальная возможность управления процессами жизнедеятельности и эффективного лечения многих заболеваний.

Неожиданные открытия

После того как Бейлис и Старлинг открыли секретин, ученые начали находить гормоны во многих железах. Изучение их долгое время базировалось на исследовании экстрактов и вытяжек. Химическое строение было установлено значительно позже. Так в относительном спокойствии и сосуществовали две теории регуляции: нервная и гормональная. Причем примат нервной сомнению не подвергался, так же как и электрофизиологический принцип ее деятельности. Но наступил 1921 год...

Австрийский фармаколог Отто Леви открыл медиаторный механизм передачи нервного импульса от одной клетки к другой и с нервного окончания на эффекторный (рабочий) орган. Он установил, что при прохождении по волокну нервного возбуждения, в основе которого лежит электрофизиологический процесс, в синапсе — месте контакта волокна с другой нервной клеткой или с клетками различных органов — образуются гормональные вещества с высокой химической активностью, без которых невозможно возникновение определенных физиологических реакций. Эти вещества получили название медиаторов и заложили первую трещину в массивное здание, до сих пор прочно стоявшее на непоколебимом фундаменте электрофизиологических основ нервной регуляции.

Успешное воспроизведение опытов Леви в авторитетных нейрофизиологических лабораториях различных стран довольно быстро погасило негодование многочисленных приверженцев прежних взглядов. Ученый сумел идентифицировать химическое вещество, выделяющееся в синапс, — им оказался ацетилхолин. Кроме того, Леви вспомнил о том, что еще в 1905 году было показано присутствие другого активного гормона — адреналина — в питательной жидкости, орошающей нервы после их раздражения. Как

нередко бывало, в начале XX века не сумели оценить значение описанного факта, а Леви, сопоставив результаты своих исследований с описанными данными, впервые высказал идею о существовании двух типов нервных волокон — адренергических и холинергических — по характеру продуцируемого медиатора. За эти фундаментальные открытия, превратившие эндокринологию в нейроэндокринологию, Отто Леви в 1936 году получил Нобелевскую премию.

Опять наступило спокойствие. Конкурентные свойства адреналина и ацетилхолина хорошо объясняли формирование процессов возбуждения и торможения в нервной системе. И представители различных медико-биологических наук, занимавшиеся эндокринологией, погрузились в исследования, каждый в своей области: анатомы и гистологи изучали строение эндокринных желез, биохимики пытались понять химическую природу гормонов, патологи описывали болезни, связанные с нарушением деятельности эндокринных органов.

Шли годы, накапливалось много различных, зачастую противоречивых данных и опять стали возникать, казалось, неразрешимые вопросы. Эндокринных органов было известно менее одного десятка, гормонов, вырабатываемых ими, не больше, а биологические свойства их не могли объяснить поистине широчайшего спектра физиологических процессов, которые они должны были контролировать. И в деятельности нервной системы обнаружили явления, которые трудно было объяснить существованием только двух медиаторов. А самое главное, рассматривая отдельно процессы нервной и гормональной регуляции, невозможно было до конца понять механизм поддержания гомеостаза — постоянства внутренней среды.

Так наступил очередной кризис. Но он снова был преодолен благодаря развитию методических подхо-

дов, связанных с общим развитием научно-технической мысли. В 1986 году появляется теория, давшая начало четвертому рождению эндокринологии — созданию нейроиммуноэндокринологии — науки, которая феерически стремительно развивается в наши дни.

Золотой век гормонов

Почти до середины XX столетия цитология и гистология (науки о строении клеток и тканей) носили описательный характер. Благодаря многочисленным исследованиям тонких срезов различных тканей и органов (окрашенных специальными красителями) с помощью микроскопа были получены важные данные об их анатомии. Но этого оказалось недостаточно, необходимо было понять функцию клеток, то, как протекают в них химические процессы, — и параллельно с развитием биохимии стали формироваться и совершенствоваться гистохимические методы исследования. Они превратили гистологию в науку функциональную, стало возможным одновременно изучать структуру и функции клеток и тканей. С появлением электронного микроскопа, позволявшего достигать увеличения объектов в тысячи и даже в миллион раз, возможности в познании живой материи значительно расширились.

В каждой лаборатории, занимающейся гистохимическими и электронно-микроскопическими исследованиями, обязательно есть какое-то из трех, а может быть, и все издания самого полного руководства по гистохимии, написанного известным английским патологом Александром Эверсоном Пирсом. Причина успеха и авторитета этого руководства заключена в том, что автор не просто собрал множество различных методических приемов обнаружения тех или иных веществ в клетках, но апробировал большинство из них в своей лаборатории, модифицировал и

рекомендовал коллегам наиболее удобные, доступные и адекватные задачам гистохимические методы.

Отдел гистопатологии Королевской школы постдипломного медицинского обучения Лондонского университета на сегодняшний день — признанный центр современной гистохимии и электронной микроскопии. Его создатель и в течение многих лет бессменный руководитель профессор Пирс стал вместе со своими сотрудниками основоположником принципиально нового учения о структурных основах эндокринной регуляции, сформировав тем самым основы для пересмотра многих положений биологического контроля процессов жизнедеятельности.

Принципом «не надо изобретать велосипед», провозглашенным достаточно давно, к сожалению, руководствуются не все исследователи. И хотя трудно найти ученого, который отрицал бы пользу чтения, тем не менее, не все хорошо знакомы с работами своих современников, а тем более предшественников. Успех профессора Пирса и его учеников — свидетельство не только высокого профессионального мастерства, но и хорошего знания истории науки, развития научной мысли.

Занимаясь изучением гипофиза — одной из самых важных эндокринных желез, и разрабатывая гистохимические методы окраски его клеток (в частности, солями хрома), Пирс постоянно сравнивал свои данные с результатами других ученых. Эндокринная функция клеток гипофиза не подлежала сомнению, из этой железы к концу 1960-х годов были выделены уже несколько гормонов, а некоторые из них даже искусственно синтезированы. Пирс знал, что энтерохромаффинные клетки кишечника были детально изучены харьковским гистологом Н. Кульчицким в конце XIX столетия именно благодаря их интенсивной окраске хромом. При окраске обычными методами эти клетки выглядят светлыми, крупными, как бы на-

бухшими. После Кульчицкого такие клетки находили, помимо кишечника, и в других органах. Австрийский патолог Ф. Фейртер посвятил 15 лет своей жизни (1938–1953) детальному изучению подобных клеток в пищеводе, а также бронхах и других отделах дыхательной системы. Фейртер предположил их секреторную функцию, объединил такие клетки в так называемую «паракринную систему», считая, что в них, а не только в специализированных эндокринных органах, продуцируются вещества, подобные гормонам.

Фейртер предполагал, но не был уверен в своей правоте. Он не мог идентифицировать вещества, вырабатываемые светлыми клетками, не было методов, которые позволили бы это сделать. У Пирса такая возможность появилась. В 1941 году американский ученый Альберт Кунс предложил иммуногистохимический метод обнаружения различных веществ. Суть его заключается в использовании специфических сывороток, в которых содержатся антитела против определенного вещества. Когда сыворотку капают на срез ткани, то она реагирует с теми клетками, в которых содержатся искомые вещества — антигены. К шестидесятым годам XX века этот метод, названный иммуногистохимическим, занял достойное место среди других гистохимических методов. На его основе в течение последних десятилетий были созданы новые чувствительные способы обнаружения гормонов в крови и клетках, и это открыло революционные перспективы в биологии и медицине.

Используя сочетание иммуногистохимического и электронно-микроскопического методов, Пирс решил проверить, не лежит ли в основе данного явления общность химических свойств этих клеток. Исследования показали, что он прав. Светлые клетки обладают общим, только им присущим характером обмена веществ — они способны поглощать извне

аминокислоты — предшественники гормонов, расщеплять их (этот процесс называется декарбоксилированием) и из их остатков впоследствии синтезировать биологически активные вещества.

Это важное гистохимическое свойство на английском языке может быть описано следующими словами: *Amine Precursore Uptake and Decarboxylation*. Первые буквы четырех слов составили аббревиатуру — *APUD* (АПУД), которой Пирс в 1968 году обозначил систему подобных клеток, расположенных в различных органах.

После трех-четырех относительно спокойных лет, пока научный мир привыкал к этому неожиданному понятию, возник растущий с каждым годом в невероятной прогрессии поток работ по выявлению АПУД-клеток (апудоцитов) в различных органах и по идентификации синтезируемых ими гормонов. В первых своих работах Пирс объединял в АПУД-систему 12 клеток, продуцирующих 15 гормонов. Сейчас благодаря исследованиям ученых разных стран, в том числе и России, известно более 60 типов АПУД-клеток, синтезирующих примерно такое же количество известных гормонов и около двух десятков гипотетических, то есть тех, для которых пока не установлена химическая формула.

В каких же органах располагаются апудоциты? Практически во всех. Спектр продуцируемых ими веществ необычайно широк. Это серотонин и мелатонин, адреналин и норадреналин, гистамин, некоторые гормоны гипофиза, инсулин, гастрин и многие другие. В последние годы открыты новые, неизвестные ранее, гормоны, способные контролировать болевую чувствительность, биологические ритмы и сон, оптимизировать процессы обучения, памяти, ориентации и поведения.

Вот и наступил золотой век нейроиммуноэндокринологии. Если раньше выработка гормонов считалась

привилегией только специальных эндокринных желез, то теперь стало ясно, что эндокринная функция присуща всякому органу. Самым активным в этом отношении оказался желудочно-кишечный тракт — в нем синтезируется более 30 различных гормонов, без которых не только невозможны процессы пищеварения и утилизации пищи, но и жизнь вообще.

Впервые это показал известный физиолог академик А. М. Уголев, работающий в Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН в Санкт-Петербурге. Он и его ученики поставили опыты, вызвавшие большой интерес. У одной группы кошек удаляли двенадцатиперстную кишку, у другой — изолировали (то есть перевязывали в двух местах — при выходе ее из желудка и в месте перехода ее в тонкую кишку), но оставляли в организме. Для того чтобы кошки могли питаться, у животных обеих групп желудок соединяли с тонким кишечником специальным соустьем. Казалось, благодаря этому и те и другие кошки могли питаться нормально, несмотря на то что пища через двенадцатиперстную кишку не проходила. Результаты оказались неожиданными: животные с изолированной кишкой продолжали нормально жить, а кошки с удаленным отрезком кишки погибали на 10–12-е сутки при картине выраженной гормональной недостаточности. Уголев предположил, что двенадцатиперстная кишка, в которой содержится много эндокринных клеток, синтезирующих гормоны, будучи выключенной из процесса пищеварения, но оставленной в организме, играет важную общерегуляторную роль. В дальнейших исследованиях это было подтверждено.

Но не только эндокринные клетки продуцируют гормоны. При определенных обстоятельствах некоторые гормоны могут синтезироваться и в неэндокринных клетках, например в лимфоцитах крови, гепатоцитах — клетках печени, эндотелиальных

клетках сосудов и во многих других, для которых секреция гормонов не является основной функцией.

О том, что проведение нервного импульса связано с выработкой гормонов — медиаторов (которых тоже обнаружено более десятка), мы уже упоминали, но, оказывается, и в самой центральной нервной системе имеется много клеток — нейронов, способных вырабатывать гормоны, причем те, которые обнаружены в АПУД-клетках других органов, например кишечника. Это гастрин, инсулин, соматостатин, холецестокинин и другие вещества. Известный американский биохимик М. Гроссман, открывая международную конференцию, посвященную этим веществам, отметил, что обнаружение одинаковых пептидных гормонов в нервной системе и пищеварительном тракте является одним из самых волнующих и многообещающих открытий в современной биологии и медицине.

Гроссман был прав. Но и он не знал, что «чудеса» будут продолжаться. Две регуляторные системы — нервная и гормональная — «зацепились» друг за друга, нашли общие точки соприкосновения, оказались близкими родственниками по линии гормонов и медиаторов. Оставалась третья мощная регуляторная система — система иммунитета. В ней уже были обнаружены свои, только ей присущие специфические вещества, которые осуществляли процессы синтеза антител (иммуноглобулинов) и другие свойственные ей функции. Но как различные классы лимфоцитов (клеток иммунной системы, а их в ней более десятка) узнавали, кому когда вступать в игру? Слишком сложно было представить, что функции органов иммунитета полностью контролировали нервная и эндокринная системы.

Собственно, раньше ученые так и думали, однако с этих позиций невозможно было объяснить фантастически высокую скорость развертывания иммуно-

логических реакций, например аллергических (секунды), несопоставимую со скоростью поступления где-то в центральных органах гормонов в кровоток и доставки их к месту назначения (несколько минут, иногда более 10–15). Должен был существовать местный регуляторный аппарат. И совсем недавно было показано, что в органах иммунитета тоже есть АПУД-клетки, синтезирующие гормоны, те же, что и в нервной системе и других органах. Зачем они здесь? Для регуляции деятельности самих иммунных клеток.

Вот и породнились три регуляторные системы. У всех есть общие родственники. И цель у них одна — регуляция гомеостаза. Как они это делают? К чему это приводит? Узнать все тонкости сложных процессов не под силу одному ученому и даже специалистам одного профиля.

Залог успеха — в содружестве, в союзе, в тесном контакте ученых различных специальностей и школ. Спортсмены-велосипедисты хорошо знают, что в спринтерской гонке сопротивление внешней среды можно преодолеть только командой, тесно, почти вплотную группируясь друг около друга, помогая себе и товарищу вырваться на финишную прямую. Не столь важно, кто придет первым, главное — результат. Достижения науки — свидетельство тому. Тайны природы уступают, когда различные специалисты берутся за них вместе, сообща.

Поэтому, чтобы полнее оценить современные успехи нейроиммуноэндокринологии и тем самым лучше понять ход дальнейших событий, описываемых в нашей книге, познакомимся с некоторыми чувствительными методами, разработанными в последние годы и позволяющими следить за судьбой гормонов, узнавать, где они синтезируются, куда доставляются, что делают в организме.

На гормоны заводят досье

Любой сыщик знает: для успешной слежки надо сделать все, чтобы объект себя обнаружил. Многие успехи эндокринологии в последние годы связаны, прежде всего, с разработкой надежных способов идентификации гормонов.

Рассказывая об открытии Пирсом функции светлых клеток, мы упомянули имя американского ученого Альберта Кунса — основоположника применения иммунологических методов в гистохимии. Иммуногистохимический метод оказался особенно перспективным для исследования синтеза и транспорта гормонов. Поскольку при введении гормонов организм начинает вырабатывать специфические белки — антитела, то, введя животному (чаще всего используют кроликов и морских свинок) какой-либо гормон, можно впоследствии взять у этого животного кровь, где будут содержаться антитела именно к данному гормону, после специальных процедур получить антисыворотку и затем использовать ее для обнаружения в клетках и тканях того самого гормона. Казалось, с появлением иммуногистохимического метода проблема обнаружения гормонов в организме должна быть решена.

И действительно, за время, прошедшее с 1941 года, когда Кунс впервые предложил метод, было открыто много мест синтеза гормонов и изучены разные стороны их обмена в живом организме. Однако появились и свои ограничения, связанные, с одной стороны, с недостаточной чувствительностью метода, а с другой — с потребностью изучения гормонов не только в клетках, но и в крови, доступной для массовых исследований в клинической практике. Эти препятствия были преодолены с разработкой радиоиммунологического метода определения гормонов.

Суть метода, автором которого является американский радиохимик из госпиталя в Бронксе (Нью-Йорк) Розалин Ялоу, заключается в том, что антисыворотка к гормону в процессе ее приготовления метится дополнительно еще и радиоактивным изотопом, чаще всего йодом-125. При смешивании антисыворотки с исследуемой кровью человека или животного антитела взаимодействуют с содержащимся в крови гормоном. По уровню радиоактивности, излучаемой изотопом, соединившимся с определенным гормоном, определяется количество этого вещества. Чувствительность данного метода очень высока: он способен зарегистрировать количества гормона, измеряемые в десятых долях нанограммов.

Радиоиммунологический метод нашел широкое применение в медицине, животноводстве, других отраслях биологии. С его развитием появилась возможность следить за изменением уровня и скорости синтеза, секреции и метаболизма гормонов, в нужных ситуациях активно регулировать функцию гормональной системы. За разработку, широкое внедрение радиоиммунологического метода и изучение с его помощью синтеза и метаболизма пептидных гормонов Розалин Ялоу в 1977 году была удостоена Нобелевской премии.

После фундаментальных работ Ялоу многие химические фирмы приступили к массовому выпуску специальных коммерческих наборов реактивов для определения гормонов. Так, в разных странах выпускаются, например, наборы для определения гормонов поджелудочной железы, гипофиза, щитовидной железы и многих других. Широкое распространение таких наборов привело к резкой интенсификации исследований эндокринной системы, как в научном, так и в прикладном плане. Во многих клиниках открылись специальные радиоиммунологические лаборатории.

Однако в процессе развития метода стали появляться серьезные препятствия для его широкого внедрения. Во-первых, необходимо довольно большое количество антигенов, то есть гормонов для иммунизации, и, соответственно, большое число животных. Были открыты специальные заводы по искусственному синтезу гормонов (здесь тоже есть свое ограничение — не все гормоны можно искусственно синтезировать, да еще в больших количествах) и фермы, на которых выращивались и содержались животные: кролики, морские свинки, обезьяны и овцы. Затраты на получение синтетических гормонов и содержание животных обусловили высокую стоимость соответствующих наборов.

Вторая проблема относилась к самим антисывороткам. Дело в том, что при обработке вместе с антителами к определенным гормонам из крови животных выделялись, хоть и в небольших количествах, другие антитела, которые в ряде случаев снижали специфичность антисывороток, реагируя не только с одним определенным гормоном, но и с веществами, близкими к нему по антигенной структуре, например с белками. Да и видовые особенности антител в какой-то мере затрудняли анализ.

Развитие науки требовало качественно нового подхода к решению проблемы получения антител. Необходим был метод, позволяющий в искусственных условиях получать большое количество антител строго заданной специфичности. И такой метод был разработан. Его создание связано с именами трех известных иммунологов: Нильса Ерне, Цезаря Милстейна и Георга Келлера — Нобелевских лауреатов 1984 года.

Нильс Ерне заслуженно пользуется уважением в научном мире. Он работал во многих научных учреждениях разных стран, его блестящие лекции слушали в странах Европы, Америки и Азии, в том числе и в нашей стране, куда он приезжал несколько раз.

Работы Ерне по механизмам образования антител явились теоретической почвой для последующих практических разработок Ц. Милстейном и Г. Келлером нового метода получения специфических антител.

Цезарь Милстейн с 1962 года занимается исследованием антител, природой их разнообразия, генетическими основаниями специфичности. В начале 1970-х годов он стал изучать лимфоциты — клетки, продуцирующие антитела, как у здоровых людей, так и у людей с опухолевым поражением крови. Эти работы привели его к открытию так называемых «гибридных клеток», возникающих при слиянии различных лимфоцитов. Неизвестно, как все сложилось бы, если б в это время в лабораторию Милстейна не приехал Келлер...

Интерес Георга Келлера к разнообразию антител возник, когда он работал над своей докторской диссертацией у Н. Ерне в Базеле. Для продолжения исследований Ерне посоветовал Келлеру поехать к Милстейну в Кембридж. Ни Келлер, обратившийся к Милстейну с просьбой о разрешении приехать, ни Милстейн, давший свое согласие, учитывая рекомендацию Ерне, ни сам Ерне не предполагали, что эти обстоятельства приведут их через 10 лет к Нобелевской премии.

Приехав в 1974 году в Кембридж, 28-летний Келлер начал заниматься получением гибридов разных миеломных (опухолевых) клеток мышей. Однако, быстро оценив способности нового сотрудника, Милстейн буквально через несколько месяцев ставит ему более сложную, но вполне определенную задачу — получить такие гибридные клетки, которые синтезировали бы антитела с любой заданной специфичностью. И Келлер блестяще справляется с этим заданием. В конце 1974 года он вместе со своим шефом проводит опыты по слиянию миеломных клеток, способ-

ных длительно расти в культуре ткани, с лимфоцитами мышей, образующими антитела, но неспособными к длительному росту вне организма. Эти эксперименты дали желаемые результаты: гибридные клетки продуцировали антитела. В августе 1975 года появилась ныне знаменитая статья Г. Келлера и Ц. Милстейна, в которой описывалась техника получения гибридом.

Огромное преимущество гибридомной техники заключается в том, что для получения антител не нужно большого количества антигена. Достаточно один раз проиммунизировать мышь, взять от нее кровь, выделить лимфоциты, продуцирующие данные антитела, слить их с миеломными клетками, способными к быстрому росту, затем отобрать гибридную клетку, синтезирующую введенные антитела, размножить ее на питательной среде и клонировать (получать от нее потомство) сколь угодно долго и в любом нужном количестве. В результате появляется возможность неограниченного получения гибридом, образующих лишь один-единственный вариант антител (то есть моноклональные антитела), что полностью снимает проблему их специфичности.

Это открытие за короткий срок оказало революционное влияние на различные области биологии и медицины. Получение моноклональных антител составляет сейчас важнейшую часть биотехнологического производства. Подсчитано, что в ближайшие годы оборот фирм, участвующих в продаже моноклональных антител, достигнет сотен миллиардов долларов.

Моноклональные антитела являются строго специфическим реагентом — прекрасным маркером химических веществ. С помощью моноклональных антител с каждым годом ученые открывают все новые и новые активные вещества и места их синтеза. Отрывочные сведения о процессах, в которых участвуют гормоны, теперь можно дополнить, создавая самые

настоящие досье, в которых учитываются перемещения молекул и оценивается взаимодействие их в различные периоды жизни и при различных заболеваниях. Получив метку — моноклональное антитело, гормон обнаруживает себя повсюду, где он содержится даже в самых минимальных количествах.

Ученые пошли дальше: вместо радиоактивного изотопа к моноклональным антителам присоединили ферменты с флуорохромами, которые потом можно визуализировать флуорометрически, измеряя длину волны индуцированной ими флуоресценции. Так возник иммуноферментный метод верификации гормонов, который сейчас повсеместно используется в клинических исследованиях.

Именно с помощью гибридомной техники, метода моноклональных антител ученые установили в последние годы многие неизвестные ранее закономерности гормональной регуляции. Были сделаны принципиально новые важные открытия в плане познания механизмов различных заболеваний, в поиске методов их диагностики и лечения.

Мы перелистали некоторые страницы истории создания и развития нейроиммуноэндокринологии. Узнали общие свойства гормонов. А теперь познакомимся с ними поближе. Ведь от этих веществ зависит очень многое — наша жизнь, здоровье, настроение, то есть наше благополучие.

Глава 2
СИМФОНИЯ ЖИЗНИ

Когда мы входим в зал перед началом симфонического концерта, мы, прежде всего, слышим тихую разноголосицу настраиваемых инструментов. Через несколько минут громко и стройно зазвучит весь оркестр. У каждого инструмента своя партия, своя роль в исполнении произведения. У одного она более значимая, у другого — менее, но потеря любого из инструментов приведет к утрате полноты и красоты звучания всего оркестра, а значит, и самой симфонии.

Так и в организме. Эндокринные клетки, расположенные в разных органах и продуцирующие различные гормоны, составляют оркестр. Оркестр, исполняющий симфонию жизни. От согласованности их действий, синхронности и четкости ведения своих партий, сыгранности всех участников большого ансамбля зависит качество исполнения этой трудной и ответственной симфонии.

Дирижер и первая скрипка

Клетки и вырабатываемые ими гормоны — это инструменты эндокринного оркестра. Ими руководит очень опытный и строгий дирижер — гипоталамус, пульт его находится в основании головного мозга. Его правая рука, верный помощник, проводник всех его идей и стремлений — гипофиз, лежащий под полушариями мозга тоже на его основании в специальном месте — четверохолмии, образующем углубление для этого важного органа. Гипофиз связан с гипоталамусом системой специальной связи: нервными волокнами и кровеносными сосудами.

Гипофиз — первая скрипка, концертмейстер оркестра. Он многозвучен — очень разносторонний музы-

кант. Вырабатывая около 10 важных гормонов, гипофиз практически ведет за собой все другие инструменты оркестра: щитовидную и поджелудочную железы, надпочечники, яичники, другие органы. Если гипофиз — скрипка, то клетки, его составляющие, — струны. В них синтезируются гормон роста (соматотропин, или СТГ), ведающий развитием и ростом различных тканей и клеток; адренокортикотропный гормон (АКТГ), регулирующий выработку гормонов корой надпочечников — кортикостероидов; меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ), определяющий пигментный обмен (по существу, от него зависит цвет и степень окраски кожи животных и человека); фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеотропный (ЛТГ) гормоны, играющие важную роль в обеспечении нормальной деятельности половых органов; вазопрессин и окситоцин — вещества, участвующие в регуляции водно-солевого обмена и других функций организма; тиреотропный гормон (ТТГ), без которого невозможна нормальная функция щитовидной железы.

А для того чтобы партия первой скрипки звучала как подобает, для того чтобы каждая струна знала, когда ей вступать в игру, дирижер-гипоталамус сообщает гипофизу об этом с помощью своего смычка — особых чрезвычайно активных веществ — либеринов и статинов.

Либерины и статины — тоже пептидные гормоны. Либерины — значит «ускоряющие, стимулирующие». Статины — «ингибирующие, замедляющие». Количество либеринов и статинов, вырабатываемых в гипоталамусе особыми нейроэндокринными клетками, строго соответствует числу гормонов гипофиза. На каждый гормон гипофиза приходится по одному специфичному либерину и по одному статину. Например, гормону роста — соматотропину — соответствуют соматолиберин и соматостатин. И так для всех остальных гипофизарных гормонов.

Как только гипоталамус вырабатывает какой-либо либерин, сразу же в гипофизе увеличивается выработка соответствующего ему гормона. Начинается продукция статина — гипофиз незамедлительно отвечает понижением продукции определенного гормона. Инструменты оркестра чутко улавливают взмах смычка и изменение тональности в игре первой скрипки, подстраиваются и начинают звучать с ней в унисон.

Но, как и в каждом оркестре, и дирижер, и первая скрипка, несмотря на свой опыт и способности, могут ошибаться; в конце концов, они тоже подвержены усталости и влиянию факторов извне. Тогда игра оркестра расстраивается, хор инструментов звучит нестройно, возникают болезни, подчас очень тяжелые.

Карлики и гиганты

Рост человека — величина непостоянная. Он прогрессивно увеличивается до 25 лет, сохраняется неизменным примерно до 60 лет, после чего уменьшается на 2–3 сантиметра к 70 годам. Кроме того, показатели роста варьируют у разных людей. Однако для «условного человека» (такой термин принят Всемирной организацией здравоохранения при определении различных параметров жизнедеятельности) средний рост достигает 160 сантиметров у женщин и 170 — у мужчин. А вот цифры ниже 140 и выше 195 сантиметров — это уже патология, и связана она с нарушением синтеза гормона роста — СТГ.

Впервые предположение о наличии в гипофизе специфического гормона роста было высказано в 1921 году американскими учеными Х. Эвансом и Г. Лонгом. Им удалось стимулировать рост крыс до размеров, вдвое превышающих обычные, путем ежедневного введения экстрактов гипофиза. В 1964–1968 годах в

серии сложных экспериментов С. Ли сумел выделить СТГ в виде очищенного препарата сначала из гипофизов быка (переработав при этом примерно 200 тысяч гипофизов), затем лошади и человека. Оказалось, что гормон роста обладает видовой специфичностью.

Химический синтез соматотропина впервые был осуществлен группой американских и японских ученых (А. Шелли, С. Савано и А. Аримура) в 1970 году. На примере выработки гипофизом гормона роста можно отчетливо проследить роль гипоталамуса — основного дирижера эндокринной системы в реализации гипофизарных функций. Годом ранее та же группа, переработав, как и Ли (удивительное совпадение!), 200 тысяч, но свиных (а не бычьих) гипоталамусов, выделила из них соматолиберин и определила его структуру. Соматолиберин обладал высокой эффективностью: в короткий срок он освобождал выделение гормона роста из гипофиза и резко повышал его концентрацию в сыворотке крови.

Далее события нарастали с невероятной быстротой. В 1971 году Г. Вебер с сотрудниками (ФРГ) осуществил синтез свиного соматолиберина, а академик Н. Юдаев и его сотрудница З. Евтихина в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР (ныне Эндокринологический научный центр РАМН) выделили соматолиберин из гипоталамусов быков. Наиболее урожайным оказался 1973 год — французские исследователи П. Брази и К. Гуйлемин оказались первыми исследователями, получившими соматостатин. Они сумели выделить этот пептид из гипоталамусов овец и показали его высокую активность в опытах по торможению секреции СТГ. Через несколько месяцев после их открытия группа Ч. Коя (США) сумела синтезировать соматостатин.

А дальше... Помните, в детских сказках часто встречается выражение: «А дальше случилось чудо»? Так

и в эндокринологии. Сегодня чудеса стали уже привычным делом, но 30–40 лет назад открытие явлений, необычных для того состояния науки, поражало ученых. Проведенные биологические испытания соматостатина показали, что, помимо ингибирования секреции гормона роста, он обладает чрезвычайно широким спектром действия: тормозит секрецию инсулина, глюкагона, тиреотропного гормона и пролактина. Одновременно соматостатин угнетает секрецию соляной кислоты, панкреатического сока и ферментов желудочно-кишечного тракта. Он уменьшает освобождение глюкозы печенью, сокращение желчного пузыря, кровоснабжение органов брюшной полости. Позднее клетки, продуцирующие соматостатин, были обнаружены, помимо гипоталамуса, еще в поджелудочной и щитовидной железах, слизистой оболочке желудка и кишечника, надпочечниках и других органах. В силу вышеописанных свойств соматостатин, прямая обязанность которого — контроль над секрецией гормона роста, открыл, по образному выражению М. Гроссмана, «новую эру» в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Однако мы отвлеклись от основной темы нашего рассказа, хотя в эндокринологии такие отвлечения — обычное дело, ведь гормоны многолики, они участвуют одновременно в реализации многих физиологических процессов. Но все-таки вернемся к основной функции соматотропина — регуляции роста живого организма.

СТГ очень четко руководит ростом человека, сначала пропорционально увеличивая его, а затем обеспечивая постоянство этого важного показателя. Нарушения роста могут быть вызваны различными причинами (опухолями гипофиза, инфекционным поражением, кровоизлияниями в него или гипоталамус и другими факторами), но механизм изменения величины человеческого тела в любом случае всегда

одинаков — он реализуется через увеличение или уменьшение продукции соматотропного гормона.

Говоря о нарушениях роста человека, мы сразу вспоминаем различные персонажи детских книг: Мальчика-с-пальчик, Дюймовочку, гномов, дядю Степу... Сказочные герои всегда имеют прототипов в реальной жизни. Людей, страдающих нарушениями роста, немало. Среди них есть и исторические личности, например известный французский художник Анри де Тулуз-Лотрек — автор многих живописных полотен, рост которого, по дошедшим до нас сведениям, был 137 см.

Карликовость возникает рано. Она может быть наследственно обусловлена, и тогда при рождении сразу же обнаруживается малый рост ребенка (от 20 до 33 сантиметров при весе 500–1500 граммов). Такие дети рождаются в срок, все пропорции тела у них сохранены и в дальнейшем их развитие протекает совершенно нормально, только формирование всех признаков происходит в уменьшенном виде. Эти больные способны к деторождению, у них сохранено умственное развитие. Они могут заниматься трудовой деятельностью. Продолжительность их жизни практически такая же, как и у остальных людей. Подобная патология носит достаточно мудреное название — гипофизарный нанизм (от греческого *nanos* — карлик), а в жизни этих людей называют лилипутами. Существуют и другие виды карликовости, но это уже тема специальной серьезной книги.

Увеличение роста человека может быть двояким. Все зависит от того, в каком возрасте возникла гиперпродукция гормона роста. Если в детском, то это истинный гигантизм. Тогда происходит пропорциональное увеличение всех частей тела, и человек превращается в гиганта. Люди-гиганты могут достигать 2,5 метра. Продолжительность их жизни, как правило, обратно пропорциональна размерам тела. Люди с

ростом более 230 сантиметров редко живут дольше 35 лет.

Если же увеличение секреции СТГ возникает в зрелом возрасте у лиц с уже законченным физическим развитием, тогда развивается заболевание, известное под названием «акромегалия» (от греческого *akron* — конечность, *megas* — большой). Впервые его описал французский врач П. Мари в 1896 году, наблюдая, как он сам выразился, «страшного» больного. Действительно внешний вид больных акромегалией, мягко говоря, неприятен: общее ожирение, голова увеличена в размерах, черты лица грубые, нос расширен, губы утолщены, лицо отечное, глаза «вылезают» из орбит, язык не помещается во рту, конечности (особенно руки) увеличены, пальцы имеют характерный вид сосисок. Рост при этом сохранен нормальным. Причина в том, что эпифизарные (ростковые) хрящи костей уже закрыты и поэтому длина скелета изменяться не может. Нарастание массы тела идет только за счет мягких тканей: мышц, жировой клетчатки, кожи.

Увеличение продукции гормона роста влечет за собой извращение синтеза и других гормонов гипофиза. В результате развиваются сопутствующие эндокринные заболевания: сахарный диабет, зоб, расстройства половой функции. Возникают нарушения обмена веществ, и их прогрессирование приводит к дистрофии мышцы сердца, печени, легких. Тяжесть состояния больных усугубляется достаточно быстро. Без соответствующего лечения в социализированных эндокринологических клиниках акромегалия может привести к инвалидности и смерти.

Нарушения выработки гормона роста встречаются несравнимо более часто, чем патология секреции других гипофизарных гормонов. Не только среди заболеваний этой железы, но и в общем перечне всех болезней патология, связанная с гормоном роста, за-

нимает далеко не последнее место. Особенно карликовость. Единственным эффективным методом лечения этого поражения является введение в организм недостающего гормона роста.

Метод прост, но, к сожалению, синтетический соматотропин не оправдал возложенных на него надежд — оказался недостаточно активным. Выход один — вводить в организм свой же, человеческий гормон роста. Именно человеческий, потому что, как вы помните, СТГ обладает видовой специфичностью. Где же взять настоящий человеческий гормон роста? Единственный источник сырья для получения СТГ человека — гипофизы умерших людей. Исходя из лечебной дозы препарата, легко подсчитать, что в год на лечение одного больного требуется 100–150 гипофизов человека, при этом следует еще учесть, что лечение больных длится долго (месяцы и годы). А ведь гипофиз — не спички, его в магазине не купишь, получить его можно только в патологоанатомических отделениях, причем получить быстро и в соответствующем виде: обработанным холодным ацетоном и высушенным. Только при соблюдении этих условий в гипофизе сохраняются гормонально активные вещества.

Высокая потребность в препаратах гормона роста обусловила необходимость сбора гипофизов в разных странах. Заслуживает внимания организация подобного мероприятия в США. После того, как М. Рабен в 1958 году успешно применил соматотропный гормон при лечении гипофизарной карликовости, в США была разработана национальная программа по сбору гипофизов, изготовлению и распределению препарата по всей стране. Для обеспечения руководства программой и координации работы различных учреждений в 1963 году было создано Национальное агентство по гипофизу (НАГ) в Балтиморе. Организованный сбор и обработка материала обеспечивает

ежегодное лечение около 1200 больных. Специалисты полагают, что в таком лечении нуждаются в США 10–20 тысяч пациентов. Из этих цифр видно, что, хотя в Соединенных Штатах собирают максимальное количество гипофизов, тем не менее, СТГ человека остается очень дефицитным препаратом.

Следует отметить, что в США, помимо НАГ, большую работу по оказанию помощи больным-карликам проводит добровольная организация «Фонд роста человека» (ФРЧ). Располагая достаточно большими денежными средствами, ФРЧ финансирует исследования по эндокринологии гипофиза и закупает гипофизы человека в других странах (в основном слаборазвитых, где производство собственного гормона роста не налажено). Американские ученые первыми разработали национальную программу по получению СТГ человека. Этот препарат распространяется в Соединенных Штатах ограниченно, но бесплатно.

К сожалению, большинство стран еще не занимается получением СТГ из собственных источников, и больным приходится тратить очень большие суммы денег и неимоверные усилия для приобретения дорогостоящих импортных препаратов.

СССР не уступал США по сбору гипофизов. Тогда собранные и обработанные гипофизы централизованно передавались Каунасскому заводу эндокринных препаратов, где было налажено производство из них гормона роста человека. Отечественный соматотропин, по мнению авторитетных специалистов, обладал высокой активностью и являлся эффективным стимулятором роста. После распада СССР завод оказался в Литве — суверенном государстве, и сейчас Россия испытывает дефицит отечественного препарата, гормон приходится закупать за рубежом.

В последние годы в России ведутся настойчивые исследования по изучению возможности получения СТГ (синтеза гормона роста) человека биотехнологическим путем. Успешное решение задачи значительно упростило бы и удешевило получение гормона роста и позволило бы обеспечить всех нуждающихся в препарате пациентов. Хочется надеяться, что трудная работа энтузиастов в сложных экономических условиях все же увенчается успехом и больные-карлики, избавившись от тяжелого физического недостатка, станут полноценными членами общества.

Пусть это будет еще одним чудом эндокринологии, а внуки и правнуки наших детей будут считать карликов действительно сказочными персонажами.

Со щитом или без щита?

В эту фразу, пришедшую к нам из древности, вложен глубокий смысл: со щитом — значит с победой, без щита — с поражением.

В организме тоже есть свой щит, надежно защищающий его от всяких невзгод. Если он крепок — в организме все в порядке, если что-то произошло и в щите появилась трещина — жди беды, возникают нарушения деятельности различных систем. Что же это за щит, страж нашего организма? Нетрудно догадаться, тем более, что название органа говорит само за себя: щитовидная железа. Так назвал ее в 1656 году Т. Вартон.

Щитовидная железа известна анатомам и врачам еще с глубокой древности. С течением времени преобладало то одно, то другое мнение относительно ее роли в организме. То, основываясь на мнении Галена, считали, что этот орган является частью голосового аппарата, то преобладала версия итальянского патолога Дж. Морганьи и других известных ученых XVIII века о выработке ею особых «смазывающих»

веществ. То ее рассматривали в качестве сосудистого барьера, препятствующего избыточному поступлению крови в мозг, а то так даже и в качестве образования, созданного богом для украшения шеи!

Современные научные представления о щитовидной железе стали складываться к концу XIX века, когда швейцарский хирург Т. Кохер в 1883 году описал признаки умственной отсталости (кретинизма), развившейся у ребенка после удаления железы по поводу зоба — резкого ее увеличения. Термин «кретин» является искаженным французским словом «кретьен» — христианин. В далекие времена, не зная истинной причины умственной отсталости, люди считали, что такие больные «отмечены богом».

После наблюдений Кохера и его коллег интерес к щитовидной железе заметно возрос, тем более что в 1890 году А. Бауманн установил высокое содержание йода в железе и обратил внимание исследователей на то, что еще древние китайцы успешно лечили кретинизм золой морских губок, где содержится большое количество йода.

В 1917 году американский биохимик Э. Кендалл сумел изолировать активное химическое вещество из щитовидной железы. Он убедительно показал, что оно обладает свойствами гормона (вызывает определенный физиологический ответ), и назвал его тироксином (от греческого *thyreos* — щит). Через 10 лет, в 1927 году, англичанин Д. Харингтон точно установил химическое строение тироксина, выяснил, что он образуется из прогормона (тоже очень активного) — трийодтиронина. Субстратами для образования трийодтиронина и тироксина служат аминокислота тирозин и микроэлемент йод. Харингтон явился пионером искусственного синтеза тироксина.

Щитовидная железа имеет чрезвычайно большое значение для нормальной жизнедеятельности любого живого существа. Ее основной гормон — тироксин

является теми вожжами, которые умело управляют скачущей лошадью — нашим организмом, приноравливая скорость, темп и ритм «бега жизни» к условиям сиюминутной ситуации.

Щитовидную железу от всех других эндокринных органов отличает одно очень существенное обстоятельство, накладывающее свой отпечаток на ее работу. Гормон тироксин содержит в своем составе йод — элемент, поступление которого в организм ограничено. Другие эндокринные органы не испытывают недостатка в элементах, необходимых для синтеза гормонов. Природа позаботилась о том, чтобы щитовидная железа имела необходимый запас йода на тот случай, если по каким-либо причинам произойдет перерыв в снабжении им организма из-за отсутствия этого элемента в пище. Для сохранения нормальной жизнедеятельности в щитовидной железе существует специальный механизм, позволяющий извлекать йод из крови и создавать запас его на срок до 10 недель! Таким уникальным свойством не обладает больше ни один эндокринный орган.

Гормон щитовидной железы тироксин тоже выделяется среди своих собратьев. Он чрезвычайно стабилен и эффективен при пероральном введении (то есть при приеме его через рот в виде порошков и таблеток). Поэтому больному достаточно принять внутрь порошок высушенной щитовидной железы, чтобы получить быстрый и стойкий лечебный эффект. Именно таким способом английский врач Г. Мюррей и начал в конце XIX века лечить гипотиреоз — недостаточность щитовидной железы. Кстати, этот метод не утратил своего значения и в наши дни — в аптеках продают порошкообразные и таблетированные лекарства, представляющие собой соответствующим образом высушенные и обработанные щитовидные железы.

Щитовидная железа обеспечивает жизненно важные функции. Она барометр погоды в организме. Ти-

роксин необходим для нормальной деятельности всех органов и систем. А для образования тироксина нужен йод. И все беды, которые, к сожалению, пока еще нередко происходят со щитовидной железой, зависят именно от того, насколько полноценно и регулярно организм получает йод из внешней среды.

Мало йода — синтез тироксина снижается. Возникает гипотиреоз. Как следствие — кретинизм в детстве и болезнь, называемая миксидемой, у взрослых. Гипертиреоз — повышение выработки тиреоидного гормона — редко возникает из-за избытка йода, поскольку лишний йод выводится почками, если они нормально функционируют. Причиной гипертиреоза в большинстве случаев становится патология гипофиза — повышенная выработка им тиреотропного гормона (ТТГ), ускоряющего синтез тироксина в щитовидной железе. Чаще всего причиной может быть наследственное предрасположение или опухоль, состоящая из клеток, вырабатывающих ТТГ.

Важность щитовидной железы для организма прекрасно демонстрируют опыты по удалению ее у экспериментальных животных. У молодых крыс эта операция приводит к остановке роста, психическим сдвигам, выраженным обменным нарушениям, дисфункции половых желез, изменениям состава крови, сухости кожи, снижению иммунологической защиты от инфекций. У взрослых животных описанные нарушения развиваются медленнее, но качественно проявляются точно так же, как у молодых.

Именно поэтому хирурги очень осторожно оперируют на щитовидной железе. Ни в коем случае нельзя удалять всю железу. Врачи убирают только зоб — избыток ткани, возникающий вследствие усиленного размножения клеток щитовидной железы. Такое мощное деление клеток возникает в ответ на йодную недостаточность и рассматривается как компенсаторно-приспособительный процесс. Иными словами,

железа пытается восстановить равновесие — повысить продукцию недостающего тироксина за счет увеличения количества производящих его клеток. Иногда она может «перестараться», и тогда возникает тиреотоксический зоб — болезнь, протекающая с симптомами увеличенной выработки тироксина — пучеглазием, сердцебиением, потливостью, психоэмоциональными расстройствами. По имени автора, впервые описавшего подобное состояние, это заболевание называется базедовой болезнью.

Зоб может быть эндемическим и спорадическим (от греческого *endemos* — местный, *sporadikos* — рассеянный, отдельный). Эндемический зоб обусловлен недостатком йода в питьевой воде и почве определенных районов земного шара. Еще римский писатель и ученый Плиний (и некоторые другие древние авторы), путешествуя по свету, отмечал существование четко ограниченных районов, где зоб встречался очень часто. Сейчас существуют специальные карты очагов эндемического зоба. К таким территориям относятся, например, Центральные Альпы в Швейцарии, долина Судана, Иран, Бразилия, Северная Италия, районы Дербишира и Ноттингемшира в Англии, Карпаты на территории бывшего СССР, бассейны реки Святого Лаврентия и Великих озер в США и другие местности. В этих зонах увеличение щитовидной железы отмечается не только у людей, но и у животных, рыб, птиц.

Спорадический зоб в отличие от эндемического не связан с природными очагами. Он возникает в результате приема пищевых продуктов или лекарственных веществ, блокирующих усвоение йода и тем самым препятствующих образованию тироксина. Так, например, в Тасмании у детей встречается зоб, обусловленный употреблением ими молока от коров, питающихся растением семейства *Barbarea*, которое содержит антийодные вещества. Также из-

вестно, что некоторые сорта капусты, репы, брюквы, турнепса содержат естественные тиреостатические компоненты. Бездумное увлечение только этими продуктами в ущерб другим создает предпосылки для возникновения спорадического зоба. Чтобы питание было полноценным, оно должно быть разнообразным.

Среди лекарств, недружелюбно настроенных по отношению к йоду, можно назвать сульфаниламидные препараты, аспирин, фенацетин, хлорпромазин, вещества, содержащие серу. Так что, борясь с простудой и головной болью, не будем забывать о других, здоровых в этот момент органах, чтобы не оправдывать выражение: «Одно лечишь, другое калечишь!»

Тот факт, что профилактическое введение йода препятствует возникновению зобной болезни у людей, является наиболее убедительным доказательством связи между причиной подобной патологии и йодной недостаточностью. Йодная профилактика зоба и лечение препаратами йода неосложненных форм этой болезни связаны с именами американских ученых А. Марине и Д. Кимбалла. Марине впервые в 1916 году отметил возникновение зоба у рыб, находящихся в аквариуме, вода в котором содержала мало йода. Основываясь на этом, американские врачи провели йодную профилактику на школьниках города Акрон штата Огайо, эндемичного по зобу. Они получили невероятный эффект. Результаты их работы описываются сейчас как классический пример в учебниках по эндокринологии. Если у девочек, не получавших йода, зоб возникал в 27,6 процента случаев, то среди получивших препараты йода зоб был отмечен только в 0,2 процента!

Работы Марине и Кимбалла совершили переворот в этой области медицины. По существу, они открыли эру избавления человечества от тяжелого недуга. Последующие многочисленные наблюдения специали-

стов в разных странах полностью подтвердили правоту американских коллег — йод действительно спасал больных зобом.

Так, в Швейцарии произошло резкое снижение заболеваемости зобом и кретинизмом. Известный американский эндокринолог А. Гроллман в своем популярном руководстве по клинической эндокринологии пишет, что в тех кантонах Швейцарии, где в законодательном порядке всем жителям было предписано использовать йодированную соль, полностью исчез ранее широко распространенный зоб. Сейчас йодная профилактика зоба проводится повсеместно путем продажи в магазинах йодированной соли и назначения женщинам в период беременности еженедельного приема йодида калия.

Болезнь гуттаперчевого мальчика

Щитовидная железа не только надежно охраняет организм от всяких невзгод, но служит настоящим щитом для еще одного важного эндокринного органа — паращитовидных желез. Небольшие по размеру (у человека 3–8 миллиметров в длину, 2–5 миллиметров в ширину и 0,5–2 миллиметра в толщину), они лежат под щитовидной железой на задней ее стенке. Чаще всего их четыре, но иногда может быть две или больше четырех. Есть сообщения об обнаружении даже 12 паращитовидных желез. Общий вес четырех желез не превышает 0,3 грамма. Но вес и размеры вовсе не отражают роль и значение того или иного органа. Помните, в сказке, «мал, да удал»? Так вот, паращитовидные железы действительно выполняют очень нужную функцию. В них продуцируется два жизненно важных гормона: паратгормон и кальцитонин. Являясь антагонистами, они регулируют фосфорно-кальциевый обмен. Кальций с фосфором не уживаются, их отношения складываются не по-при-

ятельски: кальция много — фосфора мало, повышается уровень фосфора — снижается концентрация кальция. Паратгормон повышает уровень кальция в крови и снижает концентрацию фосфора. Кальцитонин оказывает прямо противоположное действие — снижает продукцию кальция и усиливает накопление фосфора в тканях.

Без паращитовидных желез организм существовать не может. Удаление их ведет к тетании — своеобразным судорогам, подергиваниям всех мышц, эпилептоидным припадкам, параличу дыхательной мускулатуры и, спустя короткое время, заканчивается гибелью. Теперь хирурги это знают, и смертельные исходы практически исключены, а в XIX и начале XX века операции по поводу зоба у людей часто приводили к тетании.

В паращитовидных железах могут развиваться опухоли — аденомы. Это приводит к усилению выработки кальцитонина, потому что новообразования состоят именно из тех клеток, которые продуцируют данный гормон. Впервые подобное заболевание описал еще в прошлом XIX веке известный немецкий патолог Ф. Реклингаузен, и с тех пор эта болезнь носит его имя. При болезни Реклингаузена в силу повышенной выработки кальцитонина происходит «вымывание» кальция из костей — так называемый декальциноз скелета. Теряя кальций, кости становятся непрочными, вначале гибкими, потом ломкими, возникают множественные переломы. На ранних стадиях заболевания резко возрастает подвижность суставов, больные могут принимать неестественные позы (закладывать ноги за голову, скручиваться спиралью) — вспомните «гуттаперчевого мальчика». Может быть, прообразом его послужил ребенок с начальной формой болезни Реклингаузена?

С развитием болезни происходят уродующие деформации скелета, выпадение зубов. В почках обра-

зуются камни, их функция нарушается, почечные канальцы закупориваются отложениями кальция, возникает застой мочи. Следствие этого — хроническая почечная инфекция, гнойники и всякие другие тяжелые осложнения.

Единственным радикальным методом лечения болезни Реклингаузена является удаление аденомы с сохранением оставшейся нормальной ткани паращитовидных желез и компенсацией возможного резкого снижения кальцитонина после операции введением его синтетических аналогов.

Вот какими важными органами оказались щитовидная и паращитовидные железы. Поэтому к пожеланиям медиков и психологов беречь сердце и голову, добавим: «И шею тоже».

Разгадка тайн тимуса

Есть органы, функция которых ясна сразу, их работа на виду. Например, сердце, легкие, почки. А функция некоторых органов долгое время оставалась загадкой. Ученые понимали, что природа ничего просто так не создает, что раз какой-то орган существует, значит, он необходим, и его роль нужно выяснить. Она может иметь большое значение для жизнедеятельности всего организма.

Одним из самых загадочных органов долгое время оставался тимус — вилочковая железа, названная так из-за своей двурогой формы. Она лежит за грудиной и обладает удивительным свойством. У новорожденных детей она очень крупная, весит 15 граммов (то есть, если принять средний вес младенца за три килограмма, то масса вилочковой железы составит 0,5 процента веса тела), а у взрослого сорокалетнего человека вес этой железы не превышает трех граммов (0,005 процента веса тела). Получается, что с возрастом масса тимуса уменьшается в 100 раз. Дей-

ствительно, у взрослых людей этот орган настолько атрофируется, что практически совершенно незаметен при патологоанатомических исследованиях. Такой метаморфозы не происходит ни с одним органом. В чем же тут дело?

Если у взрослого человека тимуса почти нет и без него люди живут нормально, так зачем он нужен в детском возрасте, да еще такой крупный? Может быть, природа ошиблась? Оставила тимус как «след прошлого», рудимент какого-то органа, развитого у животных, стоящих на низшей ступеньке эволюционной лестницы?

До 60-х годов XX столетия ученые практически не предпринимали специальных исследований тимуса для выяснения этого вопроса. Отдельные наблюдения по удалению оставшейся части тимуса у взрослых животных не позволяли выявить каких-либо значимых последствий. В 1950 году загадкой тимуса заинтересовался выдающийся австралийский иммунолог, директор Института медицинских исследований в Мельбурне, лауреат Нобелевской премии Фрэнк Бернет. Он поручил заняться исследованием функции вилочковой железы своему молодому сотруднику Джеку Миллеру и направил его в Лондонский национальный институт медицинских исследований, где в то время небольшая группа специалистов взялась за изучение этого органа.

Выбор Бернета оказался удачным. Миллер разгадал загадку тимуса. В 1961 году в американском журнале «Ланцет» появилась его первая работа о вилочковой железе, причем уже из ее названия («Иммунологическая функция тимуса») все было ясно. Миллер впервые показал, что тимус является основным органом иммунитета — защиты организма от воздействия чужеродных факторов. Именно в вилочковой железе в период новорожденности возникают лимфоциты — клетки иммунной системы. Из тимуса они

расселяются в другие органы — костный мозг, селезенку, лимфатические узлы. Выполнив свою родоначальную функцию, тимус отходит в тень, постепенно атрофируется, «передает дела» другим иммунокомпетентным органам.

Без тимуса невозможно развитие иммунной системы. Удаление тимуса у новорожденных и детей раннего возраста приводит к ослаблению защитных сил и к смерти. Тимус в период развития и становления организма — жизненно важный орган. Читатель скажет: «Все это очень интересно, но при чем здесь эндокринология и гормоны?»

А вот при чем. Когда в 1961 году Миллер удалил тимус у новорожденных мышей, он увидел, что у них в отличие от взрослых животных развивается патологическое состояние — так называемый вастинг-синдром (от английского *wasting* — истощение): замедляется рост, появляются облысение, кишечные расстройства, происходит «разжижение» крови (обеднение ее клеточными элементами — эритроцитами, лейкоцитами, тромбоцитами), а главное, возникают тяжелейшие иммунологические нарушения вплоть до полной потери иммунитета. Любая, даже легкая микробная инфекция оказывается для таких мышей смертельной.

Тогда Миллер решил проверить, нельзя ли компенсировать нарушения, возникающие при вастинг-синдроме введением экстрактов тимуса. Попробовали — можно. Описанные нарушения если и не исчезали полностью, то в значительной мере становились менее выраженными. Наблюдения Миллера послужили толчком для поисков гормонов тимуса. И вот тут исследователи столкнулись с обстоятельствами, которые не перестают удивлять научный мир до сих пор.

Дело в том, что тимус оказался в буквальном смысле «кладовой гормонов». Предполагали выделить из

вилочковой железы один, ну пусть два фактора, а их обнаружили значительно больше и пока, видимо, мы не знаем еще всех тех ценностей, которые в ней запасены. Из центрального органа иммунитета тимус превратился в один из главных органов эндокринной системы. Известный советский патолог академик РАМН В. В. Серов образно назвал вилочковую железу «перекрестком иммунной и эндокринной систем регуляции».

Какие же гормоны синтезируются в тимусе? З. Кемилева (Болгария) провела анализ литературных данных об эндокринной функции тимуса и установила, что за прошедшие 25 лет из вилочковой железы выделен 21 фактор, обладающий гормональными свойствами. Большинство из них не имеет специальных названий. Спектр их физиологического действия очень широк: от регуляции размножения и деятельности лимфоидных иммунокомпетентных клеток до участия в обеспечении различных физиологических процессов, антиканцерогенного влияния, взаимодействия с другими гормонами. Из множества биологически активных веществ, вырабатываемых тимусом, наибольшее внимание привлекли три гормона: тимозин и тимин, выделенные американским эндокринологом А. Гольдштейном, и Т-активин, полученный в СССР коллективом исследователей под руководством В. Я. Ариона. Тимозин стимулирует развитие лимфоцитов. Предварительное введение его мышам до удаления вилочковой железы предохраняет животных от возникновения вастинг-синдрома и усиливает трансплантационный иммунитет. Тимин специфически действует на мышечную ткань, ингибирует нервно-мышечную передачу, вызывает атрофию мышц. Т-активин обладает свойствами, подобными тимозину, но значительно более активен. Достижение равнозначных эффектов Т-активин обеспечивает в дозах в шесть-девять раз меньших, чем тимозин.

Применение его у больных лимфогранулематозом показало перспективность этого препарата для повышения нарушенного иммунного статуса у онкологических больных.

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН под руководством члена-корреспондента РАМН В. Х. Хавинсона был создан препарат тимуса — тимоген, на основе которого недавно синтезирован короткий пептид — вилон. Он состоит всего из двух аминокислот и, как показали специальные исследования, оказывает регулирующее действие на гомеостаз и обладает геропротекторными свойствами: замедляет старение клеток, тканей, органов и продлевает жизнь экспериментальных животных. Этот препарат и другие короткие пептиды, синтезируемые учеными северной столицы, имеют большое будущее.

В последние годы в нейроиммуноэндокринологии тимуса обнаружились новые факты. Оказалось, что эпителиальные клетки, которых в тимусе меньше лимфоцитов (ранее их функция была неясна), являются источниками уже не гормонов частного специфического иммунотропного характера, а гормонов, обладающих общерегуляторным действием. В Медицинском радиологическом научном центре РАМН (Обнинск) в середине 90-х годов XX века была показана выработка тимусом серотонина, мелатонина, катехоламинов, а в последние годы, благодаря содружеству московских, обнинских и петербургских ученых было установлено, что в тимусе синтезируются и другие гормоны — эндорфины, соматостатин, гастрин, инсулин и глюкагон.

Сейчас нейроиммуноэндокринная функция тимуса в процессе старения организма активно изучается в лаборатории клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН. Эти исследования представ-

ляют большой интерес, так как позволят более глубоко понять механизмы защитной роли тимуса в процессе адаптации организма к воздействию ионизирующей радиации, при возникновении злокачественных опухолей и других заболеваний, ассоциированных с возрастом.

Исследования различных сторон деятельности тимуса приобрели настолько широкий характер, что в литературе появился термин «тимология» — наука о тимусе. Многие ученые считают, что тимология вступила сейчас в пору своего расцвета!

Разнообразие солистов

Эта книга — не учебник нейроиммуноэндокринологии. И цель ее — не анализ функций каждой эндокринной железы или АПУД-клеток, расположенных в различных органах, а демонстрация разнообразия путей движения научной мысли в увлекательном процессе изучения систем регуляции жизненных процессов. Такая постановка вопроса может повлечь за собой упрек авторам в том, что они отдают предпочтение одним гормонам и пренебрегают другими. Что ж, этот упрек справедлив. Более того, авторы делают это умышленно, выделяя открытия, кажущиеся им наиболее перспективными и значимыми, во-первых, потому, что, как и в любой науке, в истории нейроиммуноэндокринологии разные события имели неравноценные последствия, а во-вторых, потому, что существующие учебники и справочные руководства с успехом восполнят «пробелы», если главная наша цель будет достигнута — у читателя возникнет интерес к той науке, о судьбе которой идет речь. Кроме того, мы предполагаем написать еще несколько книг, каждая из которых будет уже посвящена тем или иным конкретным гормонам, и там мы подробно расскажем об их важной роли в организме.

Однако сейчас хотим рассказать еще о некоторых инструментах эндокринного оркестра, чьи партии вносят ощутимый вклад в общее звучание.

Интересный и многообещающий раздел современной нейроиммуноэндокринологии составляют исследования по идентификации, выделению и изучению физиологических свойств гормонов, синтезируемых в желудочно-кишечном тракте, или, как их еще называют, пищеварительных гормонов. Следует, однако, заметить, что термин «пищеварительные гормоны» недостаточно полон, ибо он заведомо сужает сферу деятельности этих веществ, ограничивая их функции только процессами усвоения пищи. На самом деле это не так. Гормоны, синтезируемые органами пищеварения, помимо, разумеется, присущих им физиологических свойств, связанных с утилизацией пищевых продуктов, их расщеплением, всасыванием, формированием аппетита и вкусовых ощущений, играют очень важную роль в поддержании общего гомеостаза.

Вспомните эксперимент академика Уголева с удалением двенадцатиперстной кишки. Кстати, с этим отрезком кишечника связана еще одна загадка общепатологического плана.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — довольно распространенные заболевания. Механизм возникновения язвы и течение процесса в том и другом органе во многом одинаковы. А вот исход бывает различен. Язва желудка без соответствующего лечения нередко переходит в рак, а в двенадцатиперстной кишке рак из язвы возникает чрезвычайно редко. В чем здесь дело? Может быть, в неодинаковом эндокринном статусе этих органов? В желудке почти не вырабатывается соматостатин, а двенадцатиперстная кишка, пожалуй, чуть ли не самый богатый участок пищеварительного тракта по отношению к этому гормону. Учитывая присущие со-

матостатину свойства подавлять клеточное деление, такая предпосылка не лишена оснований. И здесь уже группа специалистов различного профиля (патоморфологи, терапевты, хирурги) из Медицинского радиологического научного центра РАМН (Обнинск) и Самарского медицинского университета получила первые положительные результаты, которые показывают необходимость дальнейшего расширения исследований в данной области.

В желудочно-кишечном тракте вообще содержится очень много эндокринных клеток. Их здесь более 30 типов. И гормонов, синтезируемых ими, тоже немало — более 20. Простое перечисление их (уже установленных) и гипотетических (более десятка) заняло бы целую страницу. Серотонин, мелатонин, гастрин, глюкагон, эндорфины, вещество Р, соматостатин, катехоламины и многие другие. Совсем недавно были обнаружены новые, неизвестные ранее вещества: ВИП (вазоактивный интестинальный пептид) и бомбезин. С ними связаны интересные факты.

Оказалось, что именно ВИП — виновник тяжелого истощающего обезвоживания организма, которое служит непосредственной причиной смерти больных при холере. Холерные вибрионы, внедряясь в стенку кишечника, выделяют токсин, который резко активизирует синтез и выделение ВИП. Как следствие возникают профузные поносы, приводящие к потере организмом воды, солей натрия, калия и хлора, необходимых для жизнедеятельности. Установление описанного факта открыло неожиданные перспективы в лечении холеры. Введение больным антагонистов ВИП значительно облегчает их состояние, а заместительная терапия внутривенными инъекциями солевых стерильных растворов приводит к резкому снижению смертности от холеры.

Бомбезин — пептидный гормон, выделенный впервые из кожи лягушек (и названный так в честь одно-

го из видов этих лабораторных животных), оказался предшественником других биологически активных веществ — элемоизина и физалемина. Они в буквальном смысле слова сделали зрячими многих больных, страдавших сухим кератоконъюнктивитом. У несчастных людей нарушена выработка слезы особыми железами в углу глаз. Отсутствие слез, смачивающих поверхность глазного яблока, приводит к раздражению роговицы и склеры, их воспалению и возникновению защитной реакции — рефлекторному закрытию глазной щели. Человек, имеющий глаза, практически становится незрячим. Он их держит закрытыми, чтобы не испытывать боли. Несмотря на усилия специалистов, никаких эффективных средств лечения этой болезни долго не находилось. Каковы же были удивление и радость врачей и их пациентов, когда установили, что закапывание в глаза больных кератоконъюнктивитом в течение нескольких дней специальных капель, приготовленных на основе элемоизина и физалемина, приводит к стойкой выработке слезы и устранению всех симптомов заболевания.

Описать все эффекты желудочно-кишечных гормонов просто невозможно. Приведем еще пример, свидетельствующий об их существенном влиянии на жизнедеятельность организма. До сих пор одним из основных методов лечения язвенной болезни желудка является хирургическая операция. Самым распространенным способом хирургического вмешательства служит резекция (удаление) двух третей желудка, разработанная еще в 1881 году немецким хирургом Т. Бильротом. У большого числа больных, прооперированных таким образом, через несколько месяцев появляются достаточно тяжелые осложнения, связанные с плохим усвоением пищи — тошнота, рвота, боли, слабость, головокружение. Механизм этой патологии выяснен не был, и поэтому лечение носило чисто паллиативный (временно облегчающий) харак-

тер. После выявления эндокринной функции желудка стало ясно, что при удалении основной части гормонопродуцирующей области желудка по методу Бильрота образуется недостаток пищеварительных гормонов, что и обусловливает возникновение подобных осложнений. И здесь заместительная терапия дала прекрасные результаты. Теперь во многих лечебных учреждениях больных постгастрорезекционными синдромами ставят на диспансерный учет и два раза в год проводят им гормональную терапию недостающими желудочно-кишечными пептидами. Большое число людей, желающих пройти такое лечение (отражением чего служит огромное множество писем, поступающих в эти клиники) — лучшее свидетельство эффективности метода.

Биогенные амины (серотонин и мелатонин), синтезируемые в желудочно-кишечном тракте, играют важную роль в механизме лучевого поражения. Исследователи из Медицинского радиологического научного центра РАМН в Обнинске Н. Яковлева и Н. Погудина обнаружили в кишечнике крыс два типа эндокринных клеток, неодинаково реагирующих на воздействие ионизирующей радиации. Количество одних при облучении увеличивается, других — уменьшается. Задача ближайших экспериментов — установить, какие гормоны продуцируются этими клетками. Тогда появится возможность, влияя на функциональное состояние данных гормонов, повысить устойчивость организма к лучевому воздействию.

Гормоны, вырабатываемые надпочечниками — кортикостероиды и катехоламины, без преувеличения совершили подлинную революцию в лечении ревматических заболеваний и других болезней. Недавно установлено, что в надпочечниках, помимо этих веществ, также вырабатывается несколько половых гормонов, которые вместе с подобными им вещества-

ми, синтезируемыми в мужских и женских половых органах, участвуют определенным образом в оплодотворении, закладке органов во внутриутробном периоде, определяют будущий пол зародыша.

За последние 10–15 лет эндокринологи уже привыкли к тому, что специализированные эндокринные железы утратили монополию на выработку гормонов. Во многих органах были обнаружены эндокринные клетки, и идентификация все новых и новых типов уже перестала вызывать недоумение. Но природа, по-видимому, решила и дальше удивлять медиков и биологов. Стали появляться работы о нахождении гормонов в неэндокринных клетках, например в гепатоцитах — клетках печени, различных клеточных элементах крови, лимфоцитах, остео- и хондробластах, эндотелиальных клетках сосудов. Гормональная функция неэндокринных клеток представляется нам чрезвычайно интересной и многообещающей областью исследований. Изучение этого явления может привести нас к пониманию универсальных ауторегуляторных механизмов биологических процессов, протекающих на различных уровнях организации живой материи.

Особое прикладное значение работы такого плана могут иметь в радиологии и онкологии, так как обнаружение биологически активных веществ в различных клетках может открыть новые перспективы в управлении радиочувствительностью и развитием опухолевого процесса. Исследования в этом направлении проводятся. Получены интересные результаты относительно продукции биогенных аминов и пептидных гормонов такими клетками, как естественные киллеры (особый тип лимфоцитов), эндотелиальные клетки сосудов, тучные клетки различных органов, нейроны некоторых отделов головного мозга. Поиски активно продолжаются.

Теперь видно, какой мощный оркестр исполняет симфонию жизни. Множеством инструментов умело руководят гипоталамус и гипофиз. Ансамбль разносторонних талантливых солистов звучит, как правило, стройно и красиво. А чтобы сбоев и фальшивых нот было как можно меньше, педагоги-репетиторы (врачи и биологи) неустанно разрабатывают новые методические приемы обучения своих подопечных оркестрантов высокому и почетному мастерству — охране здоровья и благополучия чуда, созданного Природой, — человеческого организма.

И их усилия не пропадают даром. С каждым годом сфера влияния гормонов все более расширяется. Создаются новые лекарственные препараты, действие которых реализуется через изменение скорости синтеза и концентрации в организме тех или иных биологически активных веществ. С помощью гормонов улучшается селекция животных и растений. Синтетические пептиды и экстракты из тканей животных, содержащие «чудесные молекулы», находят свое применение в пищевой и парфюмерной промышленности. Гормоны даже летают в космос! Тонизирующие напитки, помогающие космонавтам поддерживать высокую работоспособность, содержат безвредные естественные физиологически активные вещества, выделенные из таких ценных растений, как корень женьшеня, левзея, китайский папоротник, лимонник и др.

Нейроиммуноэндокринология — щедрая наука. Вместе с радостью познания механизмов жизнедеятельности она дарит ученым возможность преобразования окружающего мира, исправления ошибок, допущенных природой в ходе эволюции или под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды (радиация, канцерогены, ухудшение экологической обстановки). Сейчас трудно представить, насколько ограничены были бы наши знания, если бы «царство гормонов» оказалось в стороне от маршрутов ученых

по карте жизни. А впереди еще более интересные открытия и находки, многие из которых могут оказаться бесценными для укрепления здоровья и благополучия человека. Продолжим наш путь и попробуем в этом убедиться...

Глава 3
ЗАГАДКИ ДРЕВНЕЙ ЖЕЛЕЗЫ

Если бы можно было заглянуть в головной мозг, то в геометрическом его центре вы увидели бы... маленькую еловую шишку. Да, именно так выглядит эпифиз — особый эндокринный орган, весящий у человека всего 0,1 грамма. Четыре тысячи лет назад древние индийские йоги дали ему название «шишковидная железа», считая, что он предназначен для ясновидения и размышлений о прежних воплощениях духа. Французский философ Рене Декарт написал в XVII веке об эпифизе трактат, в котором объявил его «вместилищем души».

Размеры эпифиза у человека невелики, всего — три-четыре миллиметра в диаметре. У животных и того меньше. У крыс и мышей при экспериментах его приходится извлекать (причем с трудом) только с помощью сильной лупы. Казалось бы, такой маленький орган не должен играть какой-либо значимой роли в организме, однако то, что удалось выяснить относительно эпифиза в последние годы, свидетельствует как раз об обратном.

«...Нет ничего лучше плохой погоды»

Функции эпифиза долгое время оставались неясными, пока в конце 50-х годов XX столетия американский дерматолог из Йельского университета Аарон Лернер, занимающийся поисками эффективных косметических осветляющих средств для лечения пигментных дерматозов, не обратил внимание на вышедшую еще в 1917 году статью английских ученых К. МакКорда и Ф. Аллена, в которой сообщалось о просветлении окраски тела головастиков при кормлении их экстрактами эпифиза.

Это сообщение очень заинтересовало Лернера. Он привлек к работе своей лаборатории известного американского биохимика Джулиуса Аксельрода, и совместными усилиями группа биохимиков, дерматологов и эндокринологов, переработав десятки тысяч шишковидных желез крупного рогатого скота, получила несколько граммов вещества, оказывающего мощное осветляющее воздействие на кожу лягушек. Так был открыт новый гормон — мелатонин, название которому было дано по присущему ему вышеописанному свойству. Таинственная роль эпифиза была разгадана, а Джулиус Аксельрод удостоен в 1970 году Нобелевской премии.

Казалось, все стало ясно. Однако нет. Решение одной загадки повлекло за собой появление новых. За изучение мелатонина взялись ученые различных специальностей. Установили, что его непосредственным предшественником является серотонин — биогенный амин, обладающий широким спектром действия. Выяснилось, что сам мелатонин также является гормоном с многообразной функцией: он контролирует пигментный обмен, половые функции, суточные и сезонные ритмы, процессы деления и дифференцировки клеток, участвует в формировании зрительного восприятия образов и цветоощущения, сна и бодрствования, регулирует многие другие процессы. Естественно, возникает вопрос: а способно ли то количество мелатонина, которое синтезирует эпифиз, обеспечить течение зависящих от него физиологических процессов на уровне, соответствующем эволюционному и генетическому статусу живой системы? Посчитали, оказалось — неспособно. В организме должны существовать еще источники мелатонина. Где их искать?

История поисков внеэпифизарных источников мелатонина, а один из авторов этой книги — И. Кветной и его учитель — выдающийся гистохимик профессор Н. Т. Райхлин из Российского онкологиче-

ского научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН принимали в ней непосредственное участие (именно профессору Н. Т. Райхлину и принадлежала идея этих поисков), примечательна тем, что в данном случае выяснение частного факта стало началом новых широких исследований, результаты которых легли в основу принципиально новых положений, расширивших существовавшие представления о регуляции гомеостаза в норме и патологии.

Какая погода была в Нью-Йорке в тот день, когда А. Лернер читал статью К. МакКорда и Ф. Аллена, послужившую отправной точкой для разгадки первой из тайн эпифиза, мы не знаем. А вот летом 1973 года в Закарпатье, недалеко от Черновиц, шли проливные дожди. Профессор Н. Т. Райхлин, отдыхая там, вынужден был вместо прогулок дышать воздухом на веранде и при этом читал все, что попадалось под руку. Господин случай в тот день не прошел мимо (как это часто бывает с научными открытиями: вспомним Ньютона с падающим яблоком, Ф. Крика и Дж. Уотсона с их открытием структуры ДНК и т. п.) и вложил профессору в руки номер «Известий», где было напечатано интервью с академиком Е. И. Чазовым. В нем рассказывалось о том, что в последнее время ученого волнует роль мелатонина как физиологически очень активного гормона. Волнение — вещь заразительная. В 1973 году минуло 15 лет с момента открытия мелатонина, и у профессора Н. Т. Райхлина возникла идея: не поискать ли возможность синтеза мелатонина в тех клетках, которые ответственны в организме за выработку его основного предшественника — серотонина. Основным продуцентом серотонина в организме человека и животных являются так называемые клетки Кульчицкого — особые клетки, расположенные в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (по современной номенклатуре — энтерохромафинные, или ЕС-клетки). Открытие этих

клеток 100 лет назад харьковским гистологом Н. Т. Кульчицким было первым в исторической цепи событий, приведших к созданию теории АПУД-системы.

Выяснение этого вопроса профессор Н. Т. Райхлин решил поручить своему ученику — И. М. Кветному, в то время молодому патологу, работающему в Самаре. Ответ мог звучать двояко: да, синтез возможен, или — нет, серотонин является конечным продуктом деятельности ЕС-клеток. Как ответить на этот вопрос? С чего начать? Гистохимических методов определения мелатонина не существует. Каким образом его можно обнаружить, если он есть в ЕС-клетках? После долгих раздумий решили «не изобретать велосипед», а повторить эксперимент Лернера и Аксельрода, только не с эпифизом, а с... червеобразным отростком.

«Почему? — спросит недоумевающий читатель. — Какое отношение имеет аппендикс к мелатонину? Это же лишний, ненужный орган!» Как бы не так! Оказывается, природа ничего лишнего, а тем более ненужного, в организме не держит. И червеобразный отросток имеет к мелатонину самое прямое отношение.

Зачем человеку аппендикс?

Дело в том, что в червеобразном отростке содержится наибольшее число всех ЕС-клеток желудочно-кишечного тракта — 75–80 процентов. Прикинули, что для получения минимального количества очищенного экстракта слизистой оболочки червеобразного отростка, в котором можно было попытаться обнаружить мелатонин, необходимо 300–500 аппендиксов. Где их взять? Как сохранить в них гормон в неизмененном виде, если он там есть? Обратились к хирургам. В больницах, дежуривших по оказанию экстренной хирургической помощи, были оставлены контей-

неры с жидким азотом, позволяющим замораживать ткань до температуры минус 190 градусов. В них врачи помещали удаленные червеобразные отростки. Собранные таким образом 350 аппендиксов (можно было бы собрать и больше, но не хватало терпения для проверки возможности синтеза мелатонина в кишечнике) послужили материалом для первой проверки предположения о синтезе мелатонина в ЕС-клетках. Путем соответствующих специальных процедур получили несколько миллилитров экстракта, в котором, как предполагали Н. Т. Райхлин и И. М. Кветной, должен был содержаться мелатонин. А дальше повторили классический опыт Лернера и Аксельрода: взяли двух лягушек, одна служила контролем, а второй в лимфатический мешок ввели заранее простерилизованный экстракт. Результат превзошел все ожидания — через пять часов после введения кожа лягушки заметно посветлела. Повторили опыт — тот же результат. Сделали хроматографический анализ экстракта — получили ответ: в экстракте содержатся мелатонин и серотонин. Но это в экстракте... Осталось доказать, что мелатонин синтезируется именно в ЕС-клетках. На помощь пришел уже упоминавшийся нами иммуногистохимический метод. В лаборатории клинической иммунологии Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН под руководством профессора З. Г. Кадагидзе кандидат медицинских наук А. В. Соколов, проиммунизировав мелатонином кроликов, впервые получил специфическую антисыворотку к мелатонину. С ее помощью и удалось доказать, что активный синтез мелатонина происходит именно в ЕС-клетках.

Недаром слово *appendix* переводится с английского как «приложение, дополнение». Оказывается, это не лишний, ненужный орган, а очень существенное, нужное приложение, выполняющее жизненно

важные функции. Так что отношение к нему стоит пересмотреть: всегда ли необходимо решительно удалять его из организма? (Хотя теперь известно, что ЕС-клетки есть и в других отделах желудочно-кишечного тракта, и они берут на себя функцию синтеза удаленных при аппендэктомиях запасов мелатонина.) Сберечь труднее, чем разрушить. Это общеизвестная истина. И хирургия исцеляющая должна быть в то же время хирургией щадящей.

В 1975 году в английском журнале *Nature* («Природа»), в котором по традиции публикуются сведения о новых научных открытиях, появилось сообщение о том, что в Советском Союзе открыт новый источник синтеза мелатонина — ЕС-клетки желудочно-кишечного тракта. После выхода этой статьи авторы — Н. Т. Райхлин, И. М. Кветной и В. В. Толкачев получили от зарубежных ученых около двух тысяч писем с просьбой прислать оттиски работы и сообщить подробности описанных опытов. Основоположник теории АПУД-системы А. Пирс прислал авторам поздравление с проведением «замечательных экспериментов» и пожелал успехов в дальнейшей разработке этой проблемы. Традиции настоящих ученых — доверять данным своих коллег, но, тем не менее, проверять их. Наша история не была исключением из этого правила. Однако конец ее был счастливым: авторитетные специалисты по мелатонину — канадский гистолог Г. Бубеник и американский биохимик М. Прозалеч в специальных статьях подтвердили приоритет российских ученых в данном открытии. Теперь сведения об этом вошли в руководства и справочники по физиологии и другим медико-биологическим дисциплинам в разных странах, а мелатонин, принесший Аксельроду Нобелевскую премию, оказался счастливым и для И. М. Кветного — за его ведущую роль в открытии внеэпифизарных источников синтеза мелатонина ему в 1981 году была присужде-

на премия Ленинского комсомола, а в 1996 году — самая престижная профессиональная награда в области клеточной биологии — премия и серебряная медаль Пирса (того самого!) Королевского микроскопического общества Великобритании.

Где еще есть мелатонин?

Дальнейшие исследования, проведенные И. М. Кветным и его учениками, показали, что мелатонин-продуцирующие клетки есть и в других органах: печени, почках, поджелудочной железе, надпочечниках, вилочковой железе, симпатических ганглиях и т. п. Интересные данные были получены В. А. Гуляевым и Р. П. Манохиной. Они установили присутствие мелатонина и некоторых других гормонов (серотонина, гистамина, инсулина, катехоламинов) в эндотелиальных клетках сосудов. Обнаружение мелатонина и других химически активных веществ в стенке сосудов свидетельствует о существовании местного механизма, осуществляющего непосредственное изменение концентрации гормонов в кровеносном русле конкретного органа. Такой механизм физиологически оправдан. С его помощью в кратчайший срок обеспечивается необходимое биологическое действие гормонов именно на те функциональные звенья, включение которых необходимо в определенной сложившейся ситуации. Особое значение имеет исследование физиологической роли гормонов, синтезируемых в клетках сосудов в условиях воздействия ионизирующей радиации и развития в организме опухолей. И в том и в другом случаях сосуды являются тем звеном, которое играет далеко не последнюю роль и в реализации лучевого воздействия, и в развитии опухолевого процесса.

Радиобиологам и онкологам хорошо известно, что именно нарушение сосудистой проницаемости значи-

тельно отягощает течение лучевой болезни, а распространение клеток первичной опухоли по сосудам вместе с током крови (метастазирование) приводит к смертельному исходу у значительной части онкологических больных. Проведенная нашими сотрудниками оценка поведения эндотелиальных клеток, вырабатывающих мелатонин и другие гормоны при лучевом поражении и опухолевом росте, дает основы для разработки возможных способов повышения эффективности лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований.

Использование современных методов исследования позволило выявить еще ряд фактов, интересных с точки зрения дальнейшего изучения их в онкологии и радиологии. Например, В. В. Южаков установил присутствие мелатонина в так называемых тучных клетках. Эти клетки известны давно. Они были названы П. Эрлихом по их внешнему виду, поскольку очень похожи на набухшие шары. Электронная микроскопия показала, что их форма обусловлена большим количеством секреторных гранул, изнутри распирающих клетку. Тучные клетки можно найти практически в каждом органе. В гранулах, которые в них содержатся, находят разнообразные химические вещества. Теперь, после проведения описанных выше исследований, стало известно, что в них синтезируется и мелатонин.

Дальнейшие эксперименты показали: введенные извне серотонин и мелатонин очень быстро накапливаются именно в тучных клетках, которые в дальнейшем разносят их по организму. Таким образом, роль тучных клеток заключается в захвате гормонов и других биологически активных веществ из окружающей ткани для последующего транспорта к месту назначения в зависимости от сложившейся конкретной ситуации. Учитывая, что серотонин и мелатонин обладают радиозащитными свойствами, дальнейшее

изучение гормональной функции тучных клеток открывает определенные перспективы в плане возможности целенаправленного управления радиочувствительностью органов через эти клеточные элементы.

Уже упоминавшийся нами канадский ученый Г. Бубеник не только подтвердил данные российских исследователей о синтезе мелатонина в желудочно-кишечном тракте, но и провел серию тонких экспериментов, которые позволили ему впервые определить наличие мелатонина в сетчатке глаза. Эти данные представляют довольно большой интерес, потому что ритм образования мелатонина неодинаков ночью и днем и зависит от освещенности. Ночью и в условиях искусственной темноты синтезируется гораздо больше мелатонина, чем днем и на свету. Кроме того, оказывается, если в сетчатке мелатонин не вырабатывается, глаз не способен различать цвета. Работы Бубеника подтвердили наличие функциональных связей между сетчаткой глаза и эпифизом.

Это тем более важно и интересно, если учесть, что, например, у насекомых аминокислота триптофан, служащая сырьем для образования серотонина и мелатонина, при расщеплении образует полуфабрикаты для синтеза пигментов глаза. Кроме того, палеонтологические и сравнительно-биологические исследования доказали, что эпифиз аналогичен непарному теменному глазу, присутствующему и сейчас у некоторых круглоротых и пресмыкающихся. Ученые установили, что первоначально на ранних этапах эволюции теменные глаза появились тоже парой, как и обычные боковые. В дальнейшем по мере изменения условий существования и возникновения у млекопитающих более сложных движений, боковое расположение глаз стало более удобным, и примитивные теменные глаза, оказавшись лишними, видоизменились. Один из них и превратился в эпифиз, который и поныне является обязательной частью организма

высших млекопитающих и человека. Возможно, способность теменного глаза (то есть эпифиза) к синтезу триптофана, из которого в одном случае образуется мелатонин, а в другом — пигменты зрения, лежит в основе происхождения, эволюции и функции эпифиза (в определенных случаях — как органа свето- и цветоощущения, в других — как гормональной железы).

Неожиданное подтверждение роли мелатонина, вырабатываемого сетчаткой глаза, в формировании цветоощущения принесли исследования канадского ученого Г. Вохлфарта. Он установил, что цвет и освещение одинаково действуют как на зрячих, так и на слепых (!) людей. Красный цвет возбуждает, голубой успокаивает. Это действие проявляется у тех и других однотипными изменениями артериального давления и частоты дыхания. В одной из школ в Эдмонтоне по просьбе Вохлфарта перекрасили стены из оранжевого в голубой цвет и заменили люминесцентное освещение обычными лампами накаливания. Спустя некоторое время и у зрячих, и у слепых учащихся артериальное давление снизилось на 17 процентов. Опыты на крысах показали, что электромагнитная энергия света через мелатонин сетчатки глаза действует на синтез нейропептидов в головном мозге, усиливая выработку веществ, снижающих артериальное давление.

Исследования Вохлфарта уже повлекли за собой практические мероприятия: например, лондонский мост Блэк Фриар, печально знаменитый как «мост самоубийц», перекрасили в голубой цвет, в США в красный цвет окрашивают спортивные арены, автострады, интерьеры ресторанов, в голубой — стены помещений, в которых проходят политические митинги и дискуссии.

Журнал «Ньюсуик» в 1985 году опубликовал интересную статью об эпифизе как о своеобразных биологических часах, пружиной которых служит чере-

дование света и темноты. В статье рассказывается об исследованиях американских ученых. Так, Дж. Брейнард считает, что причиной влияния света на психическое состояние служит расстройство выработки мелатонина. Брейнард и его коллеги из медицинского колледжа имени Т. Джефферсона в Филадельфии показали, что увеличение продукции мелатонина осенью и зимой, когда день намного короче ночи, вызывает у людей апатию, легкую депрессию, упадок сил, снижение внимания, замедление реакций. А. Леви рекомендует больным, страдающим депрессией, для уменьшения синтеза мелатонина проводить некоторое время по утрам при ярком свете. П. Розенталь успешно лечил депрессию, помещая больных на несколько часов утром и вечером перед лампами, свет которых по спектру близок к солнечному.

Мелатонин, по-видимому, действительно универсальный регулятор биологических ритмов. Английские ученые на основе вещества, полученного из мелатонина, создали лекарство, которое помогает предотвратить нарушения биоритмов, возникающие у 78 процентов летчиков и пассажиров при перелете через три часовых пояса из Нью-Йорка в Лондон. Это лекарство дает лечебный эффект и при уже происшедших нарушениях биоритмов.

Мелатонин — гормон сна?!

Одним из частных нарушений суточного ритма является бессонница. Человек при этом испытывает не только тягостные неприятные субъективные ощущения. Наступает так называемый десинхроноз — тяжелое болезненное состояние, характеризующееся утомляемостью, нервозностью, сердцебиением и другими патологическими проявлениями. Поиски эффективных методов лечения нарушений сна и бодрствования продолжаются уже несколько веков. Раз-

личные способы базируются на разных теоретических подходах к выяснению природы сна — важнейшего биологического процесса (ведь из 60 лет жизни человек в среднем спит 20 лет, из них пять лет проводит в сновидениях). Зачем нужен сон, в той или иной мере известно всем — для восстановления сил, отдыха организма. Подчеркнем — отдыха активного: во сне совершаются важные физиологические и психические процессы. Создатель кибернетики Н. Винер писал: *«...наилучший способ избавиться от тяжелого беспокойства или умственной путаницы — переспать их»*.

Существует немало теорий сна. В последние годы пристальное внимание ученых привлекает химическая теория. Ее сторонники считают, что наступление и продолжительность сна во многом зависят от выработки в головном мозге определенных «субстанций сна», обеспечивающих данный физиологический процесс. Действительно, существует достаточно много убедительных данных, свидетельствующих об этом. Так, из спинномозговой жидкости больных, страдающих нарколепсией — патологической сонливостью, экстрагировано вещество, вызывающее сон у животных. Экстракт мозга животных, находящихся в состоянии зимней спячки, при введении его кошкам и собакам вызывал у них сонное состояние. Швейцарский нейрофизиолог А. Монье в 1965 году провел эксперимент: он наладил перекрестное кровообращение у двух собак таким образом, что кровь от мозга одной оттекала в туловище другой и наоборот. У одной из собак вызывали сон путем электрического раздражения определенных отделов мозга, и, хотя нервных связей между собаками не было, вторая тоже засыпала. Монье убедительно объяснял этот эффект переносом какого-то вещества, вызывающего сон.

Совсем недавно пристальный интерес специалистов стал вызывать так называемый «быстрый сон» —

особый тип сна, занимающий у взрослого человека 20–22 процента от общего времени сна со средней продолжительностью одного цикла 70–90 минут. Фаза быстрого сна — период активной психоэмоциональной деятельности мозга. Ученые установили, что сновидения посещают человека только во время быстрого сна; при этом они, как правило, насыщены эмоциональной окраской. У творческих личностей во время быстрого сна могут наступать «озарения». Д. И. Менделеев во сне ясно увидел построение периодической таблицы элементов, Лафонтен во сне сочинил басню «Два голубя», Вольтер — первый вариант «Генриады», А. С. Пушкин — стихи «Пророк» и «Лицинию». Грибоедов во время сна составил план комедии «Горе от ума» и написал несколько сцен первого акта, Бетховен сочинил канон, а Шуман вскакивал по ночам и спешил записать мелодии, уверяя домашних, что их ему «продиктовали» явившиеся во сне Шуберт и Мендельсон. Римскому-Корсакову во сне приходили музыкальные образы «Снегурочки», спящему Вагнеру пригрезилась увертюра «Золотой Рейн», а Рафаэль во сне увидел образ своей знаменитой Мадонны. Эти примеры далеко не единичны.

Быстрый сон к тому же характеризуется «вегетативной бурей» — у человека снижается тонус мышц, возникают подергивания конечностей, гримасы, быстрые движения глаз. Учащается дыхание и сердцебиение, повышается артериальное давление. Что же лежит в основе быстрого сна? Специалисты считают, что выработка неизвестного гипотетического вещества. Предпринимаются попытки идентифицировать это вещество, и в последние годы все большие и большие подозрения падают на мелатонин. Какие же улики имеются против него? Проведем настоящий юридический анализ.

Прежде всего, главный вопрос: может ли мелатонин вызывать сон? Да, может. Три западногерман-

ских ученых, Л. Воллратх, П. Семм и Г. Гэммел, на добровольцах установили, что закапывание в нос нескольких капель 0,85-процентного раствора мелатонина вызывает глубокий сон длительностью 70–100 минут у 70 процентов людей.

Вопрос второй: совпадает ли длительность фазы быстрого сна с фармакологическим действием мелатонина? Совпадает. Вспомним, быстрый сон продолжается 70–90 минут. Итак, основания для привлечения мелатонина к ответственности по делу о быстром сне имеются. Перейдем к дополнительным доказательствам. Быстрый сон, как правило, наступает три-четыре раза за ночь. Известно, что концентрация мелатонина в организме ночью резко возрастает, но она непостоянна, колеблется с тремя-четырьмя пиками в течение ночи. Кроме того, «вегетативная буря», характеризующая быстрый сон, может во многом объясняться физиологическим действием самого мелатонина и его основного предшественника — серотонина. Составные ее компоненты хорошо укладываются в картину известного клиницистам «карциноидного синдрома», возникающего у больных при гиперсекреции этих гормонов.

Ну как тут уйти мелатонину от ответственности? Да еще в XIX веке немецкий невропатолог Г. Штрюмпель, не зная о существовании этого вещества, уже нашел против него косвенную улику: он наблюдал мальчика, который был слеп на один глаз. Закрывание зрячего глаза повергало его в сон (вспомните связь сетчатки с эпифизом и увеличение выработки мелатонина при отсутствии световых импульсов). Так что обвинительное заключение по данному делу для мелатонина вполне готово, правда, здесь не обошлось без курьеза.

В 1982 году в 126-м томе «Журнала канадской медицинской ассоциации» появилась статья известного физиолога из Осло О. Иверсена «Вольволон — не-

давно открытый пептидный гормон эпифиза». Не пересказывая содержания этой занимательной статьи (интересующийся читатель может найти ее русский перевод в журнале «Природа», 1983, № 4, с. 124), отметим только, что она полна тонкого юмора и хорошо передает атмосферу запутанных поисков, сложившуюся в области исследований «гормонов сна». Иверсен недаром опубликовал ее в первоапрельском выпуске журнала, чтобы даже у самого неискушенного читателя не возникло сомнений в том, что это — шутка, розыгрыш, пародия. Однако произошел курьез, который, к сожалению, не свидетельствует о высокой научной зрелости референтов некоторых информационных изданий: в ряде реферативных журналов появились вполне серьезные (без тени юмора), со ссылкой на работу Иверсена, сообщения о том, что наконец-то открыт специальный гормон сна — вольволон. Автору пришлось опровергать эту информацию, а его друзья и коллеги вместе с ним, надо полагать, провели немало веселых минут в обсуждении удавшейся первоапрельской шутки.

Опухоли и мелатонин: новые идеи

Как универсальный регулятор биологических ритмов, мелатонин, естественно, контролирует течение многих физиологических процессов. Однако наиболее интересной и, на наш взгляд, важной является его способность снижать скорость и уровень пролиферации клеток, то есть их деления, роста, развития и дифференцировки. В эксперименте было замечено, что мелатонин обладает антиопухолевым действием. В литературе имеются сообщения о снижении темпов роста опухолей под действием искусственной темноты, что связано с возрастанием продукции мелатонина в организме. Наши исследования показали, что на ран-

них стадиях развития опухолей концентрация мелатонина в сыворотке крови онкологических больных возрастает в 1,5–2 раза по сравнению с нормой, резко снижаясь при метастазировании опухолей. И. Левин установил также, что при раковых опухолях у больных изменяется уровень суточной экскреции мелатонина. Наряду с другими клиническими и лабораторными данными эти тесты могут служить дополнительным информативным признаком для своевременной диагностики опухолей.

Была обнаружена еще одна неожиданная особенность злокачественных опухолей. Сотрудница Самарского медицинского университета Г. Дейнеко показала, что примерно одна треть раковых опухолей содержит клетки, синтезирующие различные биогенные амины и пептидные гормоны (в том числе и мелатонин) внутри новообразований. Как правило, опухоли, содержащие мелатонин, растут медленнее и клинически протекают более доброкачественно. Возможно, это проявление самозащиты организма от дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса. Появились идеи «прицепить» к антителам против мелатонина цитостатические антиопухолевые препараты с тем, чтобы при введении в организм они накапливались в опухолевых клетках и уничтожали их. Теоретически такие перспективы очень заманчивы. Будущее покажет возможность их реализации.

На основе изучения способности мелатонина блокировать рост опухолей петербургские ученые В. Н. Анисимов, В. Г. Морозов и В. Х. Хавинсон создали препарат из ткани эпифизов крупного рогатого скота — «эпиталамин», который при испытании замедлял рост экспериментальных опухолей. Эти данные вызывают большой интерес у онкологов, так как благодаря им появляется возможность целенаправленной регуляции процессов клеточного деления и диффе-

ренцировки, а именно их нарушение лежит в основе опухолевого роста. Онкологический аспект изучения физиологической роли мелатонина — увлекательная и многообещающая область современных исследований.

Заманчивые перспективы

А теперь давайте помечтаем... Тем более что роль эпифиза до конца не разгадана. Есть еще одна (может быть, самая важная) его загадка. Связана она с гипоталамусом — центральным органом управления эндокринной системой. Ученые установили, что на протяжении жизни активность его нарастает (это генетически запрограммировано). По современным представлениям, процессы старения, серьезные возрастные сердечно-сосудистые расстройства, рост опухолей и даже сама биологическая смерть — результат достижения гипоталамусом определенного порога своей активности. Известный патолог академик РАМН И. Давыдовский в одной из своих работ даже писал: *«...в принципе каждый человек когда-либо должен был бы умереть от рака, однако просто не все доживают до своего рака»*.

Математический анализ показал, что активность гипоталамуса могла бы достичь своих критических (губительных для организма) величин не к 70 и более годам, а гораздо раньше. Что же противодействует ей в организме? Где расположены часы, отсчитывающие, образно говоря, продолжительность человеческого существования? Высказывается предположение, что... в эпифизе. Да, именно в этом маленьком органе. Биохимики показали, что в нем синтезируется новый гормон, названный антигипоталамическим фактором. Существование этого вещества подтверждают и косвенные данные: у детей, в эпифизах которых есть опухоли, разрушающие истинные клетки этой железы

и замещающие их опухолевыми, что ведет к уменьшению функциональной активности эпифиза, происходит преждевременное старение.

Так давайте же помечтаем о том, чтобы ученые смогли выделить антигипоталамический фактор в чистом виде и синтезировать его. Профессор А. Хелимский в связи с этим справедливо пишет, что *«в умелых руках эндокринолога он может оказаться одним из самых мощных средств воздействия на грозных врагов человечества: гипертонию, старость, рак, смерть»*.

Вот вам и «еловая шишка». Недаром говорят: мал, да удал. Нам кажется, что почти фантастическая история разгадки тайн эпифиза не закончена. Поиски продолжаются...

На этом можно было поставить точку, но, как будто чувствуя, что эпифиз, подобно знаменитому лунному камню будет своим сиянием постоянно приковывать внимание исследователей, заставляя их идти все дальше и дальше в познании его тайн, мы поставили многоточие. Почта, пришедшая на следующий день после написания этой главы, подтвердила наше предчувствие. В пакете с марками и штемпелями США лежали проспекты нового международного журнала «Исследования эпифиза» и ежегодных сборников под таким же названием. Главный редактор издания профессор Рассел Рейтер из Научного центра по изучению здоровья в университете штата Техас — авторитетный специалист в этой области, сообщая о создании журнала, писал, что причиной является растущий в последние годы интерес к эпифизу и той огромной роли, которую он играет в жизни живых существ. Действительно, перечень имен авторов и членов редколлегии, а также названий работ показывает, насколько велико внимание ученых к маленькой железе.

Будут ли разгаданы все тайны «еловой шишки»? И сколько их вообще? Хочется надеяться, что у этой истории наступит счастливый конец, тайное станет явным, а «диспетчер жизни» с помощью познавших его людей будет успешно осуществлять сложную функцию главного регулятора биологических ритмов.

Глава 4
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТРЕССА

Кленовый лист — символ Канады. Клены встречают вас на улицах и площадях, на бульварах, в скверах и парках, на чемоданных бирках в аэропортах, на государственном флаге, почтовых открытках и официальных бумагах. Ранней весной нежно-зеленая, в разгар лета более сдержанная, кленовая листва осенью буйно расцвечивается от буро-зеленых до красных и бордовых тонов.

В течение многих лет по длинной кленовой аллее ранним утром проходил немолодой человек. Каждый день он шел к своему детищу. Оба имеют прямое отношение к науке. Оба известны не только в ученом мире, но и среди весьма далеких от науки людей. Это бывает лишь тогда, когда сделанное вышло далеко за рамки узкой специальности. В данном случае так и произошло.

Итак, каждое утро задолго до начала рабочего дня выдающийся патолог XX века профессор Ганс Селье шел по кленовой аллее в один из самых известных институтов мира — созданный им в Монреале Институт экспериментальной медицины и хирургии, который ученые разных стран, да и сами канадцы называют «Институтом стресса». Институт стресса — Мекка патологии. Сюда приезжают специалисты со всех концов света поработать, обменяться мнениями, услышать о результатах исследований своих коллег, побывать в знаменитой научной библиотеке, увидеть лаборатории, созданные Гансом Селье...

Научное наследие Селье трудно сопоставить с чем-то известным, теория стресса до сих пор остается одним из выдающихся и непреходящих открытий современной биологии и медицины. Эта концепция по-

ложила начало новому обширному направлению исследований по изучению механизмов адаптации. Школа Селье не знает государственных границ, его ученики, последователи и единомышленники успешно работают во всех странах мира.

Рассказ о жизни и творчестве Селье — тема отдельной специальной книги, но, поскольку в основе стресса лежат гормональные механизмы, имеющие далеко идущие последствия, мы не можем не посвятить этой проблеме несколько страниц нашего рассказа.

Открытие Ганса Селье

Издавна клинические лекции в медицинских вузах сопровождаются демонстрацией больных. Практика — лучший учитель. Так было заведено и в Немецком университете в Праге на лекциях по внутренним болезням, которые в 1925 году слушал 18-летний студент-медик Ганс Селье. Профессор, читавший лекции, демонстрировал больных различными заболеваниями и при этом отмечал у каждого бледность кожных покровов, жалобы на боли в суставах, потерю аппетита, веса, желудочно-кишечные расстройства и другие неспецифические симптомы. Молодого Селье заинтересовало — почему у разных больных, страдающих совершенно непохожими заболеваниями, присутствуют признаки, неспецифические для какой-либо конкретной патологии, но не встречающиеся у здоровых, а значит, свидетельствующие о нарушении здоровья.

Маститый профессор, которому Селье задал этот вопрос, ответил просто: «Не стоит обращать внимания на подобные мелочи». Типичный пример того, что, видимо, во все времена встречаются ученые, считающие, что легче снять вопрос как несущественный, чем попытаться ответить на него. Однако впечатления молодости особенно ярки, и мысль о том, каким

образом совершенно различные болезнетворные агенты вызывают сходные неспецифические нарушения, не покидала будущего великого патолога. Но только через 10 лет, в 1935 году, Селье смог приступить к выяснению этого вопроса.

Были поставлены многочисленные опыты на животных разных видов. В качестве повреждающих факторов использовались различные токсические вещества (формалин, ксилол и т. п.), взвеси микробов, воздействие физических факторов. Первоначальная реакция была однотипной — у животных на вскрытии обнаружилась триада признаков: гипертрофия (увеличение) коры надпочечников, атрофические изменения в иммунокомпетентных органах (тимусе и лимфатических узлах), язвы желудочно-кишечного тракта. Постоянство возникновения этих признаков было удивительным. Это состояние Селье назвал «стрессом», подразумевая под ним, как он сам писал, «напряжение в организме, возникшее под воздействием чужеродного фактора (стрессора)». Позднее в его лаборатории было установлено, что на определенном этапе стресс может быть обратимым, и тогда он отражает наступившую адаптацию (приспособление) организма к действию стрессора. Поэтому Селье решил изменить название «стресс» на термин «общий или генерализованный адаптационный синдром» (ГАС). Что же лежит в основе ГАС?

Селье и его сотрудникам удалось выяснить этот вопрос. Оказалось, что стрессор усиливает выработку в гипоталамусе фактора, способствующего высвобождению адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе. АКТГ, в свою очередь, как видно из его названия, стимулирует секрецию кортикоидных гормонов клетками коры надпочечников, которые гипертрофируются и становятся значительно более функционально активными, чем в норме. Гиперсекреция кортикостероидов приводит к резкому уменьшению тимуса,

лимфатических узлов и провоцирует развитие острых язв желудка и кишечника.

Это открытие, дальнейшему развитию которого Селье посвятил всю свою жизнь, оказало революционизирующее влияние на современную биологию и медицину. Впервые было установлено, что в основе различных патологических и адаптационных процессов лежат единые физиологические эндокринные механизмы. Открылись заманчивые перспективы разработки новых способов диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний. Плодотворное развитие учения Селье привело к познанию механизмов воспаления и разработке способов успешной борьбы с ним путем введения в организм кортикостероидных гормонов. Это определило значительное снижение смертности от ревматизма и других тяжелых заболеваний. Углубленное изучение биохимических процессов, возникающих при стрессе, привело к открытию так называемых некоронарогенных некрозов миокарда. Оказалось, что инфаркты могут возникать не только при сужении коронарных артерий из-за атеросклероза, но и вследствие прямого некротизирующего действия на мышцу сердца повышенных доз адреналина и норадреналина, уровень которых значительно повышается при воздействии любых стрессоров (даже психоэмоционального характера, например при волнении, страхе и т. п.).

В настоящее время концепция Селье о генерализованном адаптационном синдроме (или о стрессе, это название чаще встречается в научно-популярной литературе) распространилась на все области медицины. Появились новые, принципиально важные данные о роли стресса в возникновении и развитии рака, психических нарушений, половых расстройств и других жизненно важных процессов.

Убедительные сообщения о том, что стрессорные нарушения могут приводить к значительно более тя-

желым последствиям, чем предполагал Селье, были сделаны на 30-й Международной конференции «Эмоции и поведение: системный подход», которая проходила в Москве в 1984 году и была специально посвящена эмоциональному стрессу.

Большой интерес на конференции вызвал доклад лондонского психиатра и психолога профессора Г. Айзенка — автора всемирно известной теории об экстра- и интровертах. Эмоционально неустойчивые, мнительные, раздражительные, самоуглубленные интроверты реже страдают опухолевыми заболеваниями, чем более спокойные, общительные экстраверты. Удивительно! Казалось бы, по логике вещей все должно быть наоборот, если стресс «мостит дорогу опухолям». Но опять же, у психически больных со стойким возбуждением и у невротиков, более обычного подверженных сердечно-сосудистым заболеваниям психоэмоциональной природы, рак встречается реже, чем у нормальных уравновешенных людей.

Такое противоречие еще ждет своего решения. До конца здесь не все ясно. Возможно, что в механизмах этого явления задействованы серотонин и мелатонин, уровень которых существенно меняется при изменениях эмоционального статуса. Сам Г. Айзенк считает, что ключ к разгадке феномена лежит в различии стрессорных ситуаций, которые переживают экстра- и интроверты.

Первые в силу особенностей своего характера подвержены только острым стрессам, которые периодически возникают и, естественно, сопровождаются пусть кратковременным, но резким изменением функциональной активности различных эндокринных клеток, что создает благоприятную почву для нарушений клеточного деления, лежащего в основе злокачественного роста. Кроме того, дисфункция гормональной системы, возникающая при острых стрессах, как показали исследования американского профессора Н. Миллера,

влечет за собой уменьшение образования определенных типов лимфоцитов, вырабатывающих антитела, препятствующие возникновению опухолей.

Интроверты, наоборот, не переживают острых стрессов. Они как бы постоянно находятся в хроническом стрессе. У них сглаживаются изменения выработки гормонов. Наступает адаптация организма, иммунная система тоже «привыкает» к сложившейся ситуации, то есть, по существу, происходит своеобразная тренировка организма, который приобретает навыки противораковой борьбы.

Т. Кокс и К. Мэккей в статье, посвященной психологическим факторам и психофизиологическим механизмам в возникновении рака, приводят перечень следующих причин, способствующих развитию опухолей: канцерофобия (боязнь заболеть раком), неверие в возможность излечения, истерия и меланхолия, фригидность (безразличие женщин к половой жизни), семейные конфликты, потеря близких родственников, подавление эмоций гнева и враждебности, сексуальных и материнских инстинктов, нарушения половой жизни, ослабление эмоциональных реакций, различные другие проявления психического стресса.

Авторы считают, что повышение уровня АКТГ при стрессе приводит к усиленному выведению из организма витамина А, что способствует возникновению рака. Такая точка зрения основана на результатах экспериментальных работ, в которых развитие рака легких предотвращалось введением в организм витамина А. Конечно, во многом эти суждения гипотетичны, данные, положенные в их основу, не следует преувеличивать, но и пренебрегать ими, как это бывает у некоторых онкологов, тоже не стоит. Эмоциональный стресс еще таит в себе много загадок, решение которых может положительно сказаться на результатах лечения многих заболеваний, в том числе и опухолевых.

Стрессорные воздействия отрицательным образом сказываются и на половой жизни человека и животных. Уменьшение рождаемости в развитых странах тревожит социологов, психологов, демографов, врачей, политиков. Ученые считают, что стресс снижает у животных и человека желание заниматься брачной деятельностью и лежит в основе одной из причин вымирания определенных групп животных. В нормальной популяции стресс также вредит животному, заставляя его игнорировать продолжение рода. Механизм подобного отчуждения интересно объясняет Д. Адамс из США: стресс действительно устраняет из арсенала взаимоотношений животных половое поведение, а также другие действия, необходимые для продолжения рода (поиск брачных партнеров, предсвадебные турниры, заботу о потомстве и т. п.). Однако таким образом хронический стресс не вредит, а наоборот, облегчает участь животного, переживающего конфликт, помогает ему выжить, пусть безынициативным, малоподвижным и бесплодным. Так эволюция позаботилась и о том, чтобы у стрессированного животного не было потомства. Можно представить, каким бы оно было, учитывая, что стресс вызывает повреждения хромосом.

Адамс объясняет подобное состояние характерными для стресса «гормональными ножницами» — резким падением уровня половых гормонов и увеличением содержания в крови кортикостероидов — важнейших «стрессорных» гормонов надпочечника.

Примеров влияния стресса на функции различных органов, биологические и социальные проявления жизнедеятельности можно привести множество. При этом во всех случаях будет очевидной роль гормональных нарушений в реализации патологических стрессорных реакций. Установленная Селье ось гипофиз — надпочечники (АКТГ — кортикостероиды) дополняется все новыми и новыми ответвлениями, такими как

эндогенные опиаты, субстанция Р, серотонин, мелатонин, другие гормоны.

В сложном, разнообразном XX веке с его характерными стрессорными факторами: информационным бумом, технократией, усложнением человеческих взаимоотношений, угрозой ядерной войны и т. д., концепция стресса постоянно приобретала все большую и большую актуальность. Усилия ученых в борьбе с неблагоприятными воздействиями на организм человека не безрезультатны. Немалая роль в этом принадлежит и эндокринологам.

Серотонин: самоубийство или жизнь в розовом цвете

По данным Всемирной организации здравоохранения, процессы урбанизации неуклонно ведут к росту психических заболеваний. Среди них одно из первых мест занимает маниакально-депрессивный психоз, при котором периоды глубокой депрессии чередуются с периодами возбуждения, необузданной радости и повышенного настроения. Кроме официально зарегистрированных больных, немало людей в той или иной степени страдают меланхолией. Да и каждому из нас в различные периоды своей жизни приходилось испытывать и чувство разочарования, утраты надежд, и ощущение подъема духовных и физических сил.

Что же лежит в основе изменения психоэмоционального состояния? Раньше считали, что эти процессы в основном регулируются уровнем секреции норадреналина клетками мозгового вещества надпочечников. Действительно, чем выше концентрация норадреналина в организме, тем человек более склонен к отрицательным эмоциям.

Возможно, что слезы — уловка, которую природа изобрела для быстрого снятия этих состояний путем выведения избытка катехоламинов. Как показал про-

веденный американским физиологом У. Фреем биохимический анализ слез, спровоцированных различными ситуациями, «эмоциональные» слезы содержат гораздо больше адреналина и норадреналина, чем слезы, возникающие при чистке лука. Психотерапевты в драматических ситуациях советуют плакать! Известный американский психолог Т. Леккер из Центра стрессологического контроля в одной из работ писал: «Если бог дал человеку слезы, они должны быть выплаканы».

В последние годы были получены убедительные доказательства того, что не столько норадреналин, сколько серотонин имеет прямое отношение к депрессии. Кроме прямых нейрофизиологических доказательств этого факта, существуют и косвенные подтверждения.

Оказалось, например, что у больных гипертонической болезнью, длительно лечившихся резерпином для снижения артериального давления, нередко возникали психические депрессии. Механизм действия резерпина основан на усилении выброса серотонина в кровь из клеточных источников его синтеза в организме. При этом концентрация данного гормона в сыворотке крови, естественно, возрастает, что влечет за собой снижение артериального давления (в силу присущего ему биологического свойства) и... способствует возникновению депрессии.

В механизме депрессии большую роль играет нарушение распределения серотонина. Дефицит данного гормона в ткани мозга (именно в мозге) даже при достаточно высоком его общем уровне является патогенетическим фактором развития депрессии. Повышение концентрации серотонина в центральной нервной системе (опять же независимо от общего содержания гормона в организме) влечет за собой эмоциональный подъем. Эти данные прежде всего убедительно свидетельствуют о большом значении

гормонов в местной регуляции биологических процессов, показывают, как важно определять содержание тех или иных биологически активных веществ в конкретном органе или ткани, а не только в общем кровотоке.

Современные методы медицинского обследования позволяют врачу получить маленький кусочек ткани практически из любого органа, не нанося никакого вреда пациенту. Открываются перспективы гистохимического определения содержания гормонов и других жизненно важных продуктов обмена в непосредственно интересующих клинициста объектах.

Следует подчеркнуть, что, обсуждая возможную роль серотонина в механизмах развития психических расстройств (что, кстати, правомерно и для других гормонов и заболеваний), мы имеем в виду чрезвычайно ничтожные количества вещества. «Пятью миллионными долями грамма серотонина больше или меньше — и самоубийство или жизнь в розовом цвете» — так охарактеризовал роль гормона во время беседы с корреспондентом журнала «Пуэн» профессор М. Гамон, возглавляющий исследования по этой проблеме в Институте национального здравоохранения Франции.

...Итак, химическим регулятором эмоций является серотонин. А откуда к нему поступает команда изменить свою концентрацию и тем самым определить и характер, и степень выраженности психологической реакции? Выяснение этого вопроса в последние годы привело (уже в который раз) к обнаружению удивительных и неожиданных вещей, существование которых ранее никто и не предполагал.

Командные пункты

Казалось бы, простой вопрос: зачем человеку и животным нужны обонятельные луковицы — особые

образования в передней части мозга? Ответ такой же простой — чтобы различать запахи. Возникает следующий вопрос: а зачем живому существу различать запахи? Следует ответ — чтобы определять свое поведение. Правильно? Да, несомненно. Запахи имеют большое значение в формировании поведенческих реакций. Особенно это заметно у грызунов. При контактах друг с другом и иными животными запахи у них играют наверняка не меньшую роль, чем словесное общение у людей. Свидетельство тому — опыт, описываемый в учебниках по физиологии: если нанести несколько капель кадаверина (вещества, выделяющегося при разложении крысиных трупов) на дощечку и подкинуть ее в клетку с крысами, животные тут же начнут тщательно закапывать этот предмет, как поступают с умершими собратьями. Отсюда, надо полагать, следует, что если животных лишить обонятельных луковиц, они не будут знать, как себя вести, что делать, перестанут есть и умрут?

Решили провести опыт и получили... парадоксальные результаты. Крысы исправно поедали корм (возмещая утерю обоняния зрением), росли «как на дрожжах», но при этом становились чрезвычайно агрессивными. Если в клетку к таким крысам запустить мышь или любое мелкое животное, крыса убивает его, причем убивает не «просто», а, по образному описанию одного из экспериментаторов, как бы впадает в экстаз, в состояние какого-то одурманивания, набрасываясь на жертву в слепой ярости, неумело, неловко, с диким визгом. Нормальные крысы совершенно хладнокровно реагируют на мышей, они их обнюхивают и отходят в сторону.

Крысы с удаленными обонятельными луковицами становятся эмоционально несдержанными, они бросаются на любой предмет, попавший в клетку, пытаются укусить экспериментатора, когда он берет их в руки,

в ответ на внезапный громкий стук у них значительно сильнее, чем у нормальных, ускоряется сердцебиение, а в моче определяются повышенные количества катехоламинов, как при возникновении стресса.

Анализируя подобные многочисленные факты, ученые пришли к выводу, что обонятельные луковицы контролируют интенсивность эмоциональных реакций. Строение обонятельных луковиц сложное, помимо обонятельных нейронов, в них много так называемых звездчатых нервных клеток, которые выполняют в коре мозга самые сложные функции, связанные с творческой деятельностью. Английский ученый У. Грос Кларк, известный своими работами по функции мозга, справедливо отметил, что обонятельные луковицы — это «выдвинутая на периферию часть полушарий головного мозга».

Так вот оказалось, что именно обонятельные луковицы являются центрами управления содержанием серотонина в ткани мозга. Их удаление вызывает резкое уменьшение серотонина в мозговой ткани. Параллельно с этим исследователи обнаружили, что у больных депрессиями, покончивших жизнь самоубийством, содержание серотонина в мозге значительно ниже, чем у людей, умерших при других обстоятельствах. Кроме того, известное антидепрессантное вещество — имипрамин, повышающий уровень серотонина в мозге, совершенно снимает у крыс с удаленными обонятельными луковицами желание убивать мышей, превращая их во вполне миролюбивых животных.

Вот и задумаешься после этого о взаимосвязях случайного и закономерного, интуиции, человеческого эмпирического опыта и знания! В африканских племенах, которые известны своим миролюбивым характером, банан считается символом доброжелательности и сердечности. Традиция, возникшая несколько веков назад, оказывается, имеет под собой реальную

основу: бананы отличаются очень высоким содержанием серотонина...

Неожиданное пророчество Шекспира

Эмоции отражают состояние души. Боль — состояние организма. Горькие эмоции влекут за собой боль, а боль всегда проявляется в эмоциях. Как мы только что говорили, природа позаботилась о регуляторах эмоций. Так неужели, заложив в организме формирование болевых ощущений, природа не создала «контролеров», регулирующих степень выраженности их проявления? Оказывается, создала. Последние открытия нейрофизиологов показали: прямое отношение к боли имеют две группы пептидов — вещество Р и эндорфины.

Вещество Р известно сравнительно давно. Его открыли в 1931 году американские ученые У. Эйлер и Дж. Гаддум. Свое название (которое не отражает никаких биологических свойств этого пептида) оно получило от английского слова *powder* — порошок. А вот эндорфины были названы так из-за своего действия — ЭНДогенные мОРФИНЫ.

Если вещество Р является медиатором и модулятором боли, то эндорфины — эти наркотики внутри нас — боль притупляют. Чем больше вещества Р, тем боль сильнее, чем больше эндорфинов, тем боль слабее.

Честь открытия эндорфинов принадлежит американцу Э. Дж. Симону из Нью-Йоркского университета и ученому из шотландского города Абердина Дж. Костерлицу. Первый показал, что в головном мозге некоторые нервные клетки имеют специфические рецепторы, с которыми соединяется морфий, а второй, узнав об открытии Симона, решил, что вряд ли это случайная находка. По всей видимости, рецепторы должны быть предназначены для восприятия

собственного морфия, секретируемого организмом, и его следует искать. Работы группы Костерлица завершились успехом: были открыты эндорфины. Позже установили, что имеются вещества, подобные эндорфинам, но с меньшим молекулярным весом. Их назвали энкефалинами (от латинского *encephalos* — мозг), а общее название тем и другим дали — эндогенные опиаты.

В медицинской науке вокруг эндогенных опиатов поднялся настоящий ажиотаж. Противоболевая эффективность эндорфинов выше, чем у морфия. В отличие от него эндорфины, синтезируясь в организме, не дают побочных эффектов и не вызывают привыкания. Проблема медицинская (избавление от боли) переросла в проблему социальную — возникла перспектива разработки новых путей борьбы с влечением к наркотикам. Появилась реальная возможность, научившись управлять уровнем эндорфинов, избавиться от применения морфия и других наркотиков, прекратить их выпуск и тем самым успешно бороться с наркоманией.

Фармакологи, представители других областей биологии и медицины устремили свои поиски в этом направлении. Сегодня уже достигнуты большие успехи: достаточно подробно изучены места синтеза эндогенных опиатов (оказалось, что, помимо нервных клеток, они вырабатываются в некоторых клетках АПУД-системы желудка, поджелудочной железы и других органов), их функциональные свойства, а также синтезированы вещества, способные регулировать их секрецию. Последнее обстоятельство считается особенно важным. Оно находит уже клиническое применение. В литературе появились сообщения об успешно проведенных небольших операциях, при которых для обезболивания использовали не наркоз общепринятыми средствами, а препараты, усиливающие синтез эндорфинов в организме человека.

Поиски продолжаются... *«Открытие эндорфинов, — пишут в парижском журнале "Пуэн" И. Баррер и Ф. Жирон, — без сомнения, означает открытие нового пути к заветной цели — к идеальному обезболиванию»*.

Эндорфины, являясь «родными» для организма наркотическими веществами, играют немалую роль и в формировании вредных привычек. Оказалось, что выкуренная сигарета способствует кратковременному выбросу эндорфинов в кровь, что, естественно, влечет за собой чувство расслабления, комфорта, успокоения. Ученые сейчас вплотную заняты вопросом: какой компонент табачного дыма является «пусковым фактором» выброса эндорфинов. Установив и исключив это вещество из табака, можно ожидать исчезновения описанного эффекта выкуренной сигареты, что, соответственно может привести к снижению потребления папирос и сигарет.

Табачный дым — источник многих бед для организма. Шведский врач М. Симмонс подсчитал, что за год курящие шведы поглощают с сигаретным дымом около 108 тонн смол. Этого количества достаточно для асфальтирования 800 квадратных метров шоссе. Профессор Т. Клец вывел уравнение риска: вред от 100 выкуренных сигарет равен ущербу, который организм человека получает в результате года работы с токсическими веществами или от поездки в автомобиле без остановок на расстояние шести тысяч километров.

Интересные данные получены и об участии эндорфинов в формировании пристрастия к алкоголю. Путем специальных приемов у животных (крыс, кроликов) можно создать влечение к алкоголю. Такие животные постоянно стремятся потреблять спирт, в организме у них возникают соответствующие биологические перестройки. Эксперименты показали, что в мозге крыс-алкоголиков содержится меньше эн-

дорфинов, чем у животных трезвенников. Если им вводить искусственно синтезированные эндорфины, они начинают «пьянствовать» меньше, чем контрольные животные. Дефицит эндорфинов, конечно, не единственная причина алкоголизма, хотя и важная составная часть механизма этого тяжелого патологического процесса. В Российской академии медицинских наук СССР создана специальная научная программа «Физиологически активные пептиды». В рамках этой программы разрабатываются пути поиска эффективных средств лечения алкоголизма на основе использования эндогенных опиатов.

Поистине пророческими оказались слова Вильяма Шекспира: «Лекарство наше в нас самих лежит».

Глава 5
РЕАЛЬНОСТЬ ФАНТАЗИИ СВИФТА

Джонатан Свифт, наверное, и представить себе не мог, что в своей книге «Приключения Гулливера» он замечательным образом предвосхитит эксперименты, которые даже сейчас, в начале XXI века, после XX, с его невиданным научно-техническим прогрессом, кажутся фантастическими.

Вспомним эпизод посещения Гулливером академии в Лагадо, где гостеприимные хозяева продемонстрировали гостю новый метод введения информации в человеческий мозг. Он состоял в скармливании школьникам специально подготовленных тетрадей с конспектами. Правда, опыт не всегда, по их словам, удавался, потому что ученики умудрялись выплевывать «знания». Но авторы данного способа были полны оптимизма, считая, что единственной проблемой является изготовление из этих тетрадок особых пилюль памяти.

Каждый из нас с интересом читал эту увлекательную книгу, но не мог даже думать о том, что создание «пилюль памяти» превратится из веселой выдумки в реальность наших дней. Только вместо крошечных страниц убористого текста в них надо будет вводить химические вещества — пептиды, небольшие молекулы, которые могут творить чудеса — облегчать запоминание, стимулировать обучение и даже переносить конкретные навыки.

История открытия этих пептидов сложна и удивительна. Она полна противоречий и сомнений, периодов триумфа и разочарований. Она сплотила многих исследователей в усилиях по обнаружению «чудесных молекул» и, наверное, не меньшее число ученых поссорила между собой.

Шутки — дело серьезное

В начале 1960-х годов многие иностранные журналы сообщили о «сенсации века» — канадский нейрофизиолог М. МакКоннел установил факт переноса поведенческих навыков от обученных животных к необученным с помощью экстрактов мозговой ткани. Объектом исследования МакКоннела были ресничные черви — планарии. Именно на них он со своими сотрудниками решил проверить гипотезы, высказанные одновременно (но независимо друг от друга) в 1948–1950 годах французом А. Монне, австрийцем Г. фон Фоэсетром, американцами А. Катцем и В. Хальстедом о том, что следы прошлого опыта животного кодируются в его макромолекулах.

МакКоннел остановил свой выбор на планариях не случайно. Эти черви успешно поддаются выработке условных рефлексов, быстро регенерируют при перерезке и обладают тесными связями между клетками пищеварительного тракта (способными к включению нерасщепленных гипотетических информационных молекул) и нейронами.

Черви, плавающие в маленьких бассейнах, подвергались воздействию периодических вспышек света с последующими ударами током. Под действием тока черви сокращались. Вскоре вырабатывался условный рефлекс — планарии начинали сокращаться без ударов током, только в ответ на вспышки света. Учеба закончилась. «Грамотных» планарий разрезали пополам, и оказалось, что после регенерации обеих половин животных их обучение описанному условному рефлексу происходило в три раза быстрее, чем обучение новичков. Еще более удивительны результаты экспериментов, в которых «ученых» червей измельчали и скармливали необученным. «Полакомившись», планарии-каннибалы приобретали условный рефлекс съеденных ими сородичей.

Не успели специалисты разных стран, ошеломленные сообщением МакКоннела, взяться за дальнейшие исследования по изучению механизмов «переноса памяти», как их постигло разочарование: воспроизведение результатов описанных опытов достигалось далеко не всегда, а сам МакКоннел (неизвестно по каким причинам) заявил, что его статья была первоапрельской шуткой!

Однако не все ученые доверчивы, шутить тоже можно по-разному, и если вспомнить народную мудрость, свидетельствующую о том, что «в каждой шутке есть доля правды», то в нашем случае, как вы сейчас убедитесь, эта доля достаточно велика.

Московский физиолог О. Крылов провел следующий опыт. Три ветви крестообразного бассейна-лабиринта были затемнены, а одна оставалась светлой. Планарии, в силу их природных особенностей, облюбовали темные отсеки, но, получая там удары током, они, естественно, пытались скрыться от последующих ударов в светлом отсеке. Постепенно они «поняли», что лучше находиться при неприятном свете, чем подвергаться ударам током. Повторив процедуру МакКоннела, О. Крылов установил передачу навыка обученных червей необученным.

Теперь уже было не до шуток. Данные подтвердились. Объяснение этим фактам напрашивалось такое: в процессе обучения в нервных клетках накапливалось какое-то вещество, которое «запоминало» навык и переносило его другому животному.

Круг ученых, занимавшихся поиском химических факторов памяти, ширился с каждым годом. От планарий решили перейти к более высоким по своей организации живым существам, например к золотым рыбкам...

Сказки и действительность

В пушкинской сказке рыбка — волшебница, одаривавшая старика всем, что он пожелает, в конце кон-

цов, рассердилась и оставила его ни с чем. В нашем рассказе — наоборот, золотые рыбки выполняли любые желания экспериментаторов: они плавали вверх животом, подплывали к любимой красной и нелюбимой зеленой кормушкам, учились различать запахи хинина, глюкозы и уксусной кислоты с предпочтением какого-то из них. И все эти приобретенные навыки переносились с экстрактами мозговой ткани обученных животных к необученным.

Наступила эра триумфа! В 1965 году сразу четыре группы исследователей из США, Дании и Чехословакии сообщили, что внутрибрюшинное введение крысам и мышам мозговых экстрактов, взятых от обученных животных, значительно облегчало и ускоряло выработку тех же навыков у необученных. Интересно, что в ходе опытов, связанных, например, с обдуванием крыс воздухом, к которому они привыкали, было показано, что факторы переноса сохраняют свою активность и при воздействии ими на животных другого типа. Так, экстракты мозга, взятые у крыс, привыкших к обдуванию, при введении их мышам «приучали» последних безразлично относиться к этой процедуре.

Интересные исследования провели грузинские ученые Р. Рижинашвили и Г. Марсагишвили на новорожденных цыплятах. У них особенно ярко выражена импринтинговая (от английского *imprinting* — запечатление) форма обучения. Она возможна у цыплят только в строго определенном периоде: в течение первых 36 часов после их вылупления. В основе ее лежит биологическое свойство цыплят считать своей матерью то движущееся существо, которое они увидят за это время. В нормальных условиях им, естественно, будет курица. А в опытах исследователей из Грузии роль наседки выполняли шары: красный и синий. Ученые разбили цыплят на две группы: одну приучили следовать за красным шаром, другую — за синим. И что оказалось? Новые цыплята, которым

внутрибрюшинно вводили экстракты от птенцов, привыкших к красному шару, неотступно начинали бегать за ним, игнорируя синий, и... наоборот.

Подобных экспериментов было проведено множество. В качестве еще одного убедительного примера можно сослаться на опыт, описываемый В. Дергачевым. В лабиринте одних крыс приучали пить только из правой поилки, других — только из левой. Затем в лабиринт помещали необученных крыс, которые попеременно получали воду то из правой поилки, то из левой и поэтому бегали по левому и правому коридору с приблизительно равной частотой. Через сутки после внутрибрюшинного введения им гомогената мозга крыс, получавших воду только из правой поилки или только из левой, у крыс возникало предпочтение к той поилке, из которой пили воду крысы-доноры. В ряде наблюдений совпадение в выборе поилок у обученных и необученных крыс достигало 90–100 процентов.

Продолжать опыты, усовершенствовать их, по существу, стало бессмысленным. Теперь необходимо было выделить и расшифровать химические соединения, в которых заключалась передаваемая информация. В 1966 году группа Дж. Унгара из Техасского медицинского центра в Хьюстоне (США) начала трудные, кропотливые поиски конкретных «пилюль памяти». Они оказались успешными.

Опять пептиды

Потратив шесть лет упорной работы, Дж. Унгар и его группа в 1972 году сообщили в английском журнале *Nature* («Природа») о первом успехе: из мозга крыс, обученных бояться темного отсека камеры, было выделено «вещество памяти». Расшифровка его химической структуры показала, что это пептид с маленьким молекулярным весом, цепочка которого состоит

всего из 14 аминокислот. Его назвали скотофобином (в переводе с греческого — «боязнь темноты»). Скотофобин в очень низких дозах (от 10 до 300 нанограммов) при введении его в организм животных специфически индуцировал у них страх перед затемненным пространством.

Окрыленный успехом, Унгар выдвинул тезис «один пептид — один акт поведения». Под этим девизом он со своими сотрудниками стал заниматься поиском других пептидов памяти. Искал... и нашел.

Выработав у 600 крыс привыкание к звуку электрического звонка, группа Унгара выделила и расшифровала вторую чудесную молекулу — пептид, названный амелитином (в переводе с греческого — «безразличный»). Подобно скотофобину, амелитин при его введении в очень малых дозах вызывал у необученных крыс отсутствие каких бы то ни было ответных реакций на звонок.

Дальше — больше. Из мозга золотых рыбок приученных к определенной окраске стенок аквариума, выделили еще два пептида — хромодиопсины, а в головном мозге крыс обнаружили пептид — катабатмофобин, сообщающий другим животным определенные двигательно-оборонительные навыки. Позднее установили отсутствие видовой специфичности у найденных пептидов — крысиный скотофобин заставлял бояться темноты не только мышей, но и золотых рыбок.

Справедливости ради следует сказать, что не всегда с выделенными веществами прямо передавалась та или иная форма поведения (хотя и такое нередко бывало). Иногда они просто ускоряли обучение, что тоже весьма немаловажно.

Дж. Унгар считал (и, видимо, это наиболее реальная точка зрения из всех имеющихся на этот счет), что «пептиды памяти» действуют как стимуляторы, усиливая рост и размножение отростков нервных клеток. В результате усиленного ветвления устанавливаются

более многочисленные связи между нейронами и тем самым образуются соответствующие клеточные ансамбли, хранящие память об определенном жизненном опыте животного. При введении этих веществ в организм необученного животного у него в мозге создаются клеточные сообщества, тождественные тем, которые были у опытного животного-донора. Они-то и обеспечивают описанные избирательные реакции.

Казалось, после этих работ начнется эра выделения все новых и новых пептидов памяти, появится возможность их искусственного синтеза. А вслед за этим откроются широчайшие возможности целенаправленного управления памятью, лечения ее различных нарушений. Действительно, пептиды памяти продолжали выделять, научились их искусственно синтезировать, но вот дальше все оказалось не так просто. Эффект искусственных препаратов оказался менее выраженным, чем у их естественных аналогов, непосредственно выделенных из мозга.

У теории Унгара появились оппоненты, пытавшиеся затормозить развитие чрезвычайно перспективною направления. И им на определенное время удалось это сделать. Помог злой рок: Джордж Унгар — основоположник теоретического и экспериментального обоснования идеи химического переноса памяти — скончался. Но настоящий ученый воспитал достойных учеников — они продолжили его дело.

Преданные ученики

Диана Десидерио, ученица Джорджа Унгара, итальянка по происхождению — обаятельная женщина. Познакомившись с ней и будучи очарованным ее молодостью, красотой и какой-то неутолимой жаждой познания, профессор предложил ей заняться вместе с ним поиском гормонов памяти. Долго уговаривать Диану не пришлось, она, в свою очередь, была пора-

жена и захватывающим сюжетом научного поиска, и личностью самого исследователя.

В лаборатории Дж. Унгара работали практически круглые сутки. Все сотрудники, воодушевленные идеей поиска вещества памяти (а она действительно была заманчивой), трудились с утра до поздней ночи. Однако необходимо было не только «работать руками», но и осмысливать, обсуждать полученные результаты. Широко известна история о том, как удивлялся Эрнест Резерфорд, постоянно заставая одного из своих сотрудников за проведением опытов. «Когда же вы думаете, молодой человек?» — спросил великий физик своего ученика. Так вот, думали в лаборатории Унгара вечерами по четвергам. И если сам шеф был головой, интеллектуальной движущей силой этих раздумий, то душой их, несомненно, была Диана Десидерио.

В один из таких четвергов, провожая ее домой, профессор с увлечением рассказывал об опытах провинциального французского врача М. Дакса, впервые установившего, что кровоизлияние в левое полушарие головного мозга всегда влечет за собой потерю речи. Эти опыты легли в основу разработки одной из самых интересных проблем нейрофизиологии — проблемы асимметрии мозга. Сейчас твердо установлено, что центры речи и мышления находятся в левом полушарии, а художественное, творческое восприятие мира, эмоциональная сфера контролируется правым полушарием.

Женщины по своей природе более художественные натуры, чем мужчины, и ассоциации у них тоже возникают не всегда обычные. Сама Диана, вспоминая свои встречи с Унгаром, рассказывала, что именно в тот зимний вечер ей впервые пришла идея проверить наличие в головном мозге пептидных факторов, ответственных за асимметрию тех или иных функций.

После смерти своего учителя, продолжая исследования, Д. Десидерио решила тем самым подтвердить результаты предшествующих работ Унгара. Это был ее долг перед Унгаром, открывшим для нее мир, полный загадок и головокружительных исканий.

Ранее в многочисленных работах было показано, что распределение медиаторов в ткани головного мозга не одинаково. Например, в левой половине мозга больше дофамина и ацетилхолина, а в правой — серотонина и норадреналина. Д. Десидерио, предположив, что может существовать и асимметрия пептидергических систем, вызывала у животных асимметрию тонуса задних конечностей путем повреждения передней дольки мозжечка на какой-либо стороне, а затем пыталась найти пептид данного вида памяти. Ей это удалось. Она обнаружила, что в головном мозге крыс с асимметрией задних конечностей появляется пептидный фактор, значительно укорачивающий время, необходимое для возникновения асимметрии у другого животного, оперированного подобным образом. В дальнейшем Д. Десидерио со своей группой установила, что данный пептид и сам по себе вызывает асимметрию у неоперированных животных при нанесении его на заднюю поверхность спинного мозга. Таким образом, Диана Десидерио реабилитировала Дж. Унгара и развеяла тень сомнения над результатами его пионерских исследований.

Эксперименты, проведенные в Институте экспериментальной медицины РАМН в Санкт-Петербурге под руководством профессора Г. Вартаняна, позволили подтвердить и дополнить данные, полученные группой Десидерио. Российские ученые установили, что в спинномозговой жидкости больных людей после компенсации одностороннего паралича появляется пептидный фактор, снимающий позиционную асимметрию у экспериментальных животных! Еще

одно неопровержимое подтверждение возможности химической передачи памяти.

Работа продолжалась. Группа Десидерио сумела выделить и расшифровать более десятка пептидов, обеспечивающих перенос разнообразных навыков. Традиционные четверги превратились в ежегодные симпозиумы, на которые съезжаются последователи этого направления. У Дж. Унгара оказались достойные ученики. Их преданность науке и своему учителю получила высокое признание специалистов различных стран.

В истории с пептидами памяти сделано невероятно много. Периоды успехов сменялись периодами неудач, но настойчивые исследователи шли и шли вперед. Их тернистый путь продолжается. Пожелаем им успеха и простимся с ними для того, чтобы пойти по параллельной дороге. По ней идут их коллеги, изучающие возможность переноса памяти не с помощью особых специальных факторов, а через молекулы (или их фрагменты) известных гипофизарных и гипоталамических гормонов

В стране тюльпанов

Голландию недаром зовут страной тюльпанов. Разноцветные ковры этих дивных цветов устилают площади, скверы, парки Амстердама и других городов этой страны. К нашему рассказу они имеют прямое отношение, потому что, как оказалось, бутоны их способны хранить память о своем развитии.

На особых сортах королевских тюльпанов, цветы которых развиваются из симметричных семяпочек, провели эксперименты, позволившие установить, что в биохимических механизмах памяти растений участвуют вещества, подобные (по своей активности и биологическим эффектам) гормонам животных.

События, о которых сейчас пойдет речь, тоже развивались в Голландии. Ученые из Амстердамского университета М. Апплезвейг и Ф. Баудри, занимаясь изучением физиологических свойств гипофизарного АКТГ (адренокортикотропного гормона), еще в 1955 году обнаружили, что, помимо своего основного действия — усиления синтеза кортикостероидов (гормонов коры надпочечников), он влияет на процессы обучения. Исследователи установили, что удаление гипофиза резко снижало у животных способность к выработке условного рефлекса. Вначале они предположили, что такое явление может быть обусловлено нарушениями в синтезе различных гормонов гипофиза. Однако дополнительные опыты показали, что именно АКТГ повинен в этом. Введение его животным с удаленным гипофизом полностью восстанавливало их способность к обучению. Дополнительным подтверждением послужил и тот факт, что инъекции АКТГ крысам с неповрежденным гипофизом тоже стимулировали выработку условного рефлекса. Описанные работы заложили основу для развития целого научного направления по изучению гормонов гипофиза как регуляторов памяти и поведения.

Продолжая успешно начатые исследования, голландские специалисты установили чрезвычайно интересный факт. Оказалось, что молекула АКТГ неоднородна по характеру биологического действия своих фрагментов. По своей химической структуре АКТГ — пептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Так вот, основную функцию АКТГ — стимуляцию выработки гормонов корой надпочечников — несет участок, занимающий в молекуле АКТГ место с 4 по 10 аминокислотные остатки ($АКТГ_{4-10}$). $АКТГ_{15-24}$ вообще не обладает гормональными свойствами, но зато он отвечает за связывание гормона с рецепторами тканей, то есть создает условия для реализации биологи-

ческой активности гормона. А вот влияние на память и обучение оказывает маленький фрагмент АКТГ $_{4-7}$. Возник вопрос: может быть, влияние АКТГ на обучение реализуется не им самим, а через активацию коры надпочечников? Проверили — нет. Надпочечники здесь ни при чем. У животных с удаленными надпочечниками АКТГ стимулировал процессы обучения так же, как и у контрольных крыс.

Д. де Вида и В. Гиспена, соотечественников Апплезвейга и Баудри заинтересовали другие гормоны — вазопрессин и окситоцин. Эти вещества, известные еще с первой половины XX века, являются антагонистами. Вазопрессин в малых дозах задерживает выделение воды из организма, а в больших вызывает сокращение кровеносных сосудов, способствуя движению крови по ним. Окситоцин угнетает эффекты вазопрессина и, кроме того, усиливает выделение молока молочными железами и стимулирует во время родов сокращение мускулатуры матки. Как нередко бывает в науке (и мы об этом уже говорили), факт влияния вазопрессина на память был установлен случайно. Де Вид и Гиспен занимались изучением несахарного диабета — болезни, возникающей при недостаточной выработке вазопрессина. Нехватка вазопрессина ведет к усиленному выделению воды, что способствует накоплению сахара в организме и развитию соответствующих патологических явлений. Для изучения несахарного диабета была выведена специальная линия крыс, у которых в результате хромосомных нарушений не синтезировался вазопрессин. Проводя основные исследования, ученые вдруг заметили, что у таких крыс условные реакции вырабатываются гораздо медленнее и угасают значительно быстрее, чем у животных с нормальным уровнем синтеза вазопрессина.

Заинтересовавшись этим, решили посмотреть, что произойдет при введении таким крысам экзогенного

вазопрессина. Результат оказался впечатляющим — животные обучались так же хорошо, как нормальные крысы. Сделали эксперимент «от противного» — нормальным крысам ввели в мозг сыворотку, содержащую антитела к вазопрессину. В результате такой процедуры гормон оказывался связанным и, следовательно, инактивированным, что, соответственно, снижало способность крыс к обучению.

Итак, было установлено, что АКТГ и вазопрессин стимулируют память и обучение. Факт требовал объяснения: каков механизм действия фрагментов АКТГ и вазопрессина на эти процессы? Мнения, высказываемые учеными, можно свести к двум точкам зрения. Первая — фрагменты АКТГ и вазопрессин обостряют внимание, улучшают восприятие окружающей обстановки, усиливают влечение к обучению. Сторонники другой гипотезы считают, что гипоталамо-гипофизарные гормоны действуют после восприятия и влияют на переход запечатленного в состояние долговременной памяти.

Сотрудники МГУ имени М. В. Ломоносова А. Каменский и С. Титов установили, что между предложенными гипотезами нет явных противоречий. Их исследования показали, что фрагменты АКТГ и вазопрессин взаимодействуют с клетками многих структур мозга, изменяют обмен нейромедиаторов, увеличивают интенсивность синтеза белков, улучшают нервно-мышечную передачу, замедляют наступление утомления. Кроме того, в мозге существуют особые группы клеток, чувствительные к фрагментам АКТГ. В опытах с мечеными фрагментами АКТГ было обнаружено, что в структурах промежуточного мозга — таламусе и гиппокампе, происходит избирательное накопление введенного извне пептида, имеющею радиоактивную метку. И это не случайно. Именно с таламусом нейрофизиологи связывают обработку информации, поступающей от органов чувств в цент-

ральную нервную систему, а в гиппокампе осуществляются сложные биохимические процессы, лежащие в основе обучения.

Окситоцин — антагонист вазопрессина и АКТГ. Он угнетает процессы запоминания, что подтверждается экспериментально и клинически. При сотрясениях и других травмах головного мозга у больных наступает амнезия (потеря памяти). Они не могут вспомнить события, предшествующие травме. При этом в спинномозговой жидкости отмечают понижение концентрации вазопрессина и увеличение содержания окситоцина.

Установленные эффекты гипоталамических и гипофизарных гормонов уже находят свое применение в медицинской практике. Еще в 1970 году венгерский психоневролог Е. Эндреци описал уменьшение выраженности депрессии у больных при введении им $АКТГ_{1\text{-}10}$. Позднее в его и других клиниках было установлено, что применение малых доз $АКТГ_{4\text{-}10}$ усиливает внимание, улучшает использование информации, ускоряет адаптационные реакции у психиатрических больных.

В зарубежных и отечественных клиниках изучали действие небольших доз вазопрессина у различных категорий больных. В ряде случаев было отмечено определенное восстановление памяти у пациентов после черепно-мозговых травм, а также улучшалось состояние больных шизофренией, страдавших нарушением реакции на внешние раздражители, безразличием и неконтактностью.

В 1980–1981 годах в Петербурге (тогда Ленинграде) В. Медведев, Г. Акимов и В. Бахарев провели на себе любопытные эксперименты. Они закапывали в нос 0,5 миллиграмма $АКТГ_{4\text{-}7}$ и через 45 минут проводили психофизиологическое обследование с применением специальных тестов на запоминание, усвоение, анализ поступившей информации. Разумеется,

будучи честными исследователями, они вели и контрольные опыты с введением в нос физиологического раствора. При этом испытуемый не знал, что ему вводили. Оказалось, что исследуемый гормон улучшал кратковременную и ассоциативную память, пространственное восприятие, повышал устойчивость внимания к внешним «шумам», увеличивая объем оперативной памяти. Крайне интересно то, что максимальный эффект наблюдался у лиц с исходно плохой памятью.

Есть все основания надеяться, что дальнейшие углубленные исследования в этом направлении окажутся полезными и в теоретическом и в практическом плане — помогут глубже понять тонкие механизмы деятельности головного мозга и внесут свой вклад в разработку новых эффективных психо- и нейротропных лекарственных препаратов.

Глава 6
ЭНДОКРИННЫЙ МОЗГ

Лет 20 назад, прочитав название этой главы, биологи в лучшем случае просто недоуменно пожали бы плечами, в худшем — публично обвинили автора в ереси и абсурдности суждений.

Сейчас это не только не вызывает удивления, но даже наоборот — считается, что термин «эндокринный мозг», предложенный Дж. Хьюджесом в 1978 году, достаточно точно отражает существо дела. Открытие в мозге гормонально активных веществ действительно привело, по выражению известного американского нейробиолога Д. Хьюбела, к «подлинному взрыву открытий и прозрений» — выяснению тонких, ранее совершенно неизвестных механизмов деятельности мозга, хранения и переработки информации, памяти, возникновения и развития некоторых заболеваний, к разработке перспективных методов их лечения.

Именно в последние годы благодаря применению новых очень чувствительных и объективных методов исследования, основанных на новейших достижениях физики, химии, математики, все менее бесспорным кажется бытующее в кругах физиологов утверждение, что «мозг не может быть понят мозгом». Темп развития современной нейробиологии очень высок, просто стремителен. Каждый год приносит новые и новые сведения, свидетельствующие об успехах ученых в изучении мозга. Гормональные аспекты его структурно-функциональной организации — яркая, увлекательная страница в нашей истории о вездесущих волшебных молекулах.

Ярмарка имен

Специалисты (а что говорить о несведущем читателе) и те могут запутаться в многообразии терминов, которыми различные авторы пользуются для обозначения биологически активных веществ, обладающих свойствами гормонов и синтезируемых в головном мозге: медиаторы, модуляторы, мессенджеры, трансмиттеры.

Не будем разбираться, в чем причина такой ярмарки имен — в традициях или еще в чем-то, дело не в этом. Суть процесса и явления не меняется от использования того или иного названия. Поскольку в центральной нервной системе данные вещества в основном участвуют в химическом обеспечении проведения нервного импульса, мы, как и большинство ученых, будем называть их медиаторами — передатчиками, однако не забывая о том, что они, прежде всего, гормоны, которые, помимо мозга, обнаружены и в других органах, где они выполняют специфические, присущие только гормонам, функции.

Об этом ярко и убедительно говорит в своих лекциях по актуальным проблемам нейроэндокринологии профессор Дмитрий Андреевич Сахаров. Любителям поэзии и самодеятельной песни хорошо известно имя Дмитрия Сухарева. Но у него — автора многих прекрасных стихов, исполнителя песен, написанных им для кинофильмов, спектаклей и «просто так», — есть и вторая, не менее сильная любовь. Профессор Д. Сахаров (Сухарев — его псевдоним) — видный советский нейробиолог, лауреат премии имени Л. А. Орбели Российской академии наук, давно и серьезно занимается медиаторами. Лаборатория профессора Сахарова в Институте биологии развития имени Н. К. Кольцова РАН, как и многие другие коллективы в различных странах мира, целеустремленно работает над изучением химии мозга.

На многие вопросы уже получены ответы. Но пока еще далеко не все ясно, и это неудивительно. Уже упоминавшийся нами Д. Хьюбел справедливо писал во вступлении к специальному выпуску американского журнала *Scientific American*, посвященному нейробиологии: *«Мозг — сложнее всего, что нам известно во Вселенной»*.

Хаос? Нет — гармония!

Несколько цифр. Они впечатляют. Количество нервных клеток в человеческом мозге равно 100 миллиардам. Взаимодействуя между собой, они образуют специальные контакты — синапсы, количество которых составляет 100 триллионов. Некоторые ученые считают эти цифры заниженными.

На сегодняшний день в мозге идентифицировано 50 медиаторов. Предполагается, что в последующие годы цифра будет прогрессивно увеличиваться. Распределение медиаторов в мозге носит неслучайный характер: каждый тип гормона локализован в нейронах определенной группы. Использование моноклональных антител к различным веществам позволило установить клеточные источники синтеза медиаторов в мозге и составить соответствующие карты местонахождения их в различных отделах центральной нервной системы.

Так, например, было обнаружено, что нейроны, содержащие норадреналин, сосредоточены в основном в стволе мозга, образуя там крупное скопление клеток. Отростки (аксоны) этих нейронов очень сильно ветвятся и достигают различных отделов мозга — гипоталамуса, мозжечка, переднего мозга. Оказалось, что функцией норадренергических нейронов является поддержание бодрствования, формирование чувства удовольствия. Ритм их деятельности определяет и регулирует настроение.

Нервные клетки, содержащие еще один биогенный амин — дофамин, — располагаются в среднем мозге, где также формируют своеобразную клеточную колонию, так называемую «черную субстанцию» (по-латыни — *substancia nigra*). Ее так назвали из-за того, что на свежем разрезе мозговой ткани она имеет вид черной полоски. Это связано с особенностями химизма клеток — быстрым окислением продуктов цитоплазмы в присутствии кислорода. Аксоны дофаминовых нейронов проникают в передний мозг. Ученые предполагают, что там они принимают участие в регуляции эмоций и движений. Далее мы расскажем о том, как дегенерация нервных клеток, содержащих дофамин, приводит к дефициту этого вещества и возникновению болезни Паркинсона.

Клетки, вырабатывающие один из самых активных биогенных аминов — серотонин, находятся в стволе мозга. Отростки от них идут в гипоталамус, таламус и многие другие области мозга.

Функции серотонина в мозге разнообразны, они связаны с терморегуляцией, ритмами сна и бодрствования, психоэмоциональным статусом, настроением, умственной деятельностью.

Не менее многочисленны, чем серотониновые нейроны, нервные клетки и аксоны, содержащие ацетилхолин — медиатор, участвующий в процессах формирования позы, активности движений и ориентировки, равновесия и других явлений.

Биогенные амины составляют одну группу медиаторов, ко второй относятся нейропептиды — гормоны, которые так же, как биогенные амины, вырабатываются помимо мозга, и в других органах и тканях. Это — вещество Р, эндорфины и энкефалины, соматостатин, холецистокинин, гастрин и другие вещества.

Об удивительных свойствах вещества Р и эндогенных опиатов мы рассказали. Роль же других пепти-

дов не совсем ясна; по-видимому, как считают многие специалисты, они выполняют в отличие от медиаторов не конкретные функции, связанные с регуляцией определенных процессов, а глобальные, связанные с координацией тех форм активности мозга, которые направлены на общее поддержание гомеостаза: процессы ассимиляции и диссимиляции питательных веществ, поддержание водно-солевого баланса, половое поведение, размножение и многие другие проявления жизненных функций.

На гистологических препаратах, специально окрашенных или обработанных специфическими антисыворотками, ткань мозга подобна рисунку яркого персидского ковра, различные цвета узоров которого свидетельствуют о разнообразии гормонов, синтезируемых мозгом. Как же разобраться нейробиологу в этом хитросплетении анатомических и функциональных связей? Какой из миллиардов аксонов — отростков нервных клеток — является той путеводной нитью, которая приведет к разгадке тайн мозга — познанию тех физиологических и психических процессов, которые ежечасно, ежеминутно, ежесекундно протекают в нем, гармонично сочетаясь друг с другом?

Поиски трудны. В них участвуют и врачи, и биологи, физиологи, морфологи, биохимики, эндокринологи, представители практически всех отраслей медицины и биологии и даже... техники. Не говоря уже о математиках и физиках. Познано немало, и чем дальше ученые углубляют свои исследования, тем все более зримо вырисовываются роль и значение межгормональных взаимодействий мозговых нейронов в обеспечении нервной регуляции функций организма.

Исследования последних лет убедительно показали, что действие многих лекарственных веществ и нейротропных ядов реализуется именно на медиаторном уровне. Воздействуя на процессы синтеза и высвобождения медиатора, химические вещества нару-

шают передачу нервного импульса, что в итоге проявляется в возникновении тех или иных нервно-психических расстройствах. Известный американский нейрохимик Л. Иверсен, анализируя результаты многочисленных конкретных исследований, не без оснований считает, что причины психических заболеваний в основном связаны с нарушениями функций специфических медиаторных систем мозга.

Нейромедиаторы и дисфункции мозга

Каждому из нас обязательно встречались люди пожилого возраста с характерным внешним видом: туловище их находится в полусогнутом состоянии, руки слегка приведены к грудной клетке, кисти все время дрожат, пальцы будто бы что-то перебирают, мышцы лица и туловища ригидны (напряжены). Больные возбуждены, речь их быстрая и зачастую несвязная. Днем им нередко видятся галлюцинации, а ночью снятся кошмары. Эти несчастные люди страдают болезнью Паркинсона (иначе паркинсонизмом). В начале XIX века английский врач Дж. Паркинсон впервые описал подобный симптомокомплекс, и с тех пор это заболевание носит его имя. Оно достаточно широко распространено и ежегодно приводит к инвалидности сотни тысяч людей.

Причина болезни установлена. Нарушения двигательной и эмоциональной активности возникают вследствие разрушения (дегенерации) — дофаминсодержащих нервных клеток и окончаний черной субстанции мозга. Экспериментальную патологию, свойственную болезни Паркинсона, можно вызвать у крысы или другого животного, если ввести в черную субстанцию мозга вещество, блокирующее синтез дофамина (например, 6-гидроксидофамин), или разрушить скопление дофаминергических нейронов электролитическим путем. При этом у них развивается

асимметрия позы и движений, они начинают спонтанно кружиться в направлении пораженной стороны. Если разрушить дофаминергические проводящие пути в обоих полушариях мозга, крысы вообще теряют способность двигаться и при отсутствии специального ухода умирают.

Дж. Маршалл из Калифорнийского университета в Ирвине (США) показал, что при сохранении у животного после повреждения более пяти процентов дофаминсодержащих нейронов и их отростков восстановление нарушенных функций происходит в течение одной-двух недель. Это слишком короткое время для регенерации нервных окончаний или развития дополнительных коллатералей у аксонов сохранившихся дофаминовых нейронов. Маршалл со своими сотрудниками объясняет столь быстрое восстановление двумя химическими механизмами: ускорением синтеза и высвобождения медиатора из уцелевших волокон и возрастанием чувствительности клеток-мишеней в других областях мозга к уменьшенному по сравнению с нормой количеству дофамина. Ученые назвали это явление «денервационной чувствительностью» и считают, что в основе ее лежит увеличение числа воспринимающих данный медиатор рецепторов на мембране клеток, чувствительных к этому веществу.

Установленная дофаминовая недостаточность, приводящая к болезни Паркинсона, обусловила изучение возможности лечения ее путем введения в организм препарата L-ДОФА, который является предшественником дофамина. Результаты оказались положительными, и сейчас L-ДОФА — общепризнанный, достаточно эффективный препарат, устраняющий на некоторое время многие симптомы этого недуга.

Нарушения процессов выработки и транспорта нейромедиаторов становятся причиной и других известных патологических процессов. Э. Берд из отдела фармакологии Медицинской школы в Кембридже

(Великобритания) в серии биохимических и клинических исследований доказал, что тяжелое наследственное заболевание — хорея Гентингтона, возникающая в цветущем возрасте (между 35 и 50 годами), связано с гибелью нервных клеток головного мозга, продуцирующих ГАМК (гамма-аминомасляную кислоту) — основной тормозной медиатор центральной нервной системы.

Постепенное падение концентрации ГАМК в ткани мозга сначала проявляется в виде легкого подергивания мышц лица и рук. С течением времени патологические движения нарастают, переходят в конвульсивные судороги, больные теряют способность самостоятельно передвигаться, вынуждены оставаться прикованными к постели и умирают от застойной пневмонии на фоне развивающегося слабоумия.

Заболевание генетически предопределено. Частота его передачи по наследству очень высока и составляет 50 процентов. Лечение хореи Гентингтона представляет пока неразрешимую проблему, так как эффективные средства, повышающие концентрацию ГАМК, не найдены, так же как безуспешны еще попытки разработки способа предупреждения дегенерации клеток, продуцирующих ГАМК...

В последние годы с помощью тонких нейрохимических методов доказано участие серотонина и дофамина в возникновении эпилептических припадков, серотонина и катехоламинов — в развитии шизофрении. Ацетилхолин — непосредственный виновник болезни Альцгеймера, но это уже тема другой истории...

Болезнь Альцгеймера: загадочное слабоумие

Автоматизм — необходимое условие нормального существования человека и животных. Кто из нас, спеша по своим житейским делам, думает, как совершить

шаг, поставить ногу, сохранить равновесие? Разумеется, никто. Мы это делаем автоматически, не задумываясь. Сидя за рулем автомашины, мы не раздумывая оцениваем обстановку на дороге, автоматически переключаем скорость, тормозим, газуем, одновременно разговариваем с попутчиками, курим, слушаем радио и даже мечтаем. Так же привычно, уходя из дома, мы запираем дверь, выключаем газ, свет и воду, успевая в то же время продумать план предстоящего мероприятия, выступления или повторить в уме ответы на трудные вопросы перед экзаменом.

Это удивительное свойство человеческого организма обеспечивает одновременное выполнение разнообразных функций, освобождая мозговые центры от ненужного контроля обыденных процессов.

Потеря автоматизма «расшатывает» стройную организацию нервной системы, в ее деятельности возникает беспорядок, хаос и как следствие этого — нервно-психические расстройства, слабоумие, психозы, деградация личности, потеря рассудка, смерть.

Заболевание, которое начинается медленно, исподволь с утраты способности автоматически совершать обычные действия и, в конце концов, приводит к слабоумию, называется болезнью Альцгеймера, по имени немецкого невропатолога, который еще в 1907 году описал его. Эта тяжелая патология мозга, к сожалению, встречается нередко. По данным ВОЗ ею сейчас страдают на земном шаре около 30 миллионов человек. Только в США 1,5–2 миллиона человек страдают болезнью Альцгеймера, несколько сотен тысяч человек ежегодно заболевают этой болезнью и не менее 100 тысяч человек умирают. Подавляющее большинство больных находится в расцвете физических и духовных сил. Им по 50–60 лет. Способные трудиться, творить, делать научные открытия, сочинять музыку, писать книги, они становятся жертвой страшного, до сих пор до конца непознанного таинственного заболевания.

В последние годы ученым удалось проникнуть в некоторые тайны болезни Альцгеймера, но до окончательного выяснения главного вопроса — установления причины — еще далеко. Сейчас существует шесть различных теорий возникновения заболевания. Одна из них — ацетилхолиновая. В ее основе лежат данные о нарушении синтеза и транспорта ацетилхолина. Эта теория подтверждена наибольшим количеством объективных данных. Она получила широкое распространение. Ацетилхолин, как известно, синтезируется в нервных клетках различных отделов мозга, выделяется из них в синапсы при прохождении нервного импульса и обеспечивает при этом возникновение различных физиологических реакций. Основные места его синтеза в мозге — нейроны гиппокампа и коры. В гиппокампе располагаются центры обучения и памяти, координации поведения и обеспечения постоянства внутренней среды, в коре — центры мышления и речи.

В 1976 году П. Дэвис из Эдинбургского университета и Д. Боуэн — сотрудник Лондонского института неврологии, впервые сообщили о том, что у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, в гиппокампе и коре мозга обнаруживается резкое снижение активности холинацетилтрансферазы — специфического фермента, катализирующего образование ацетилхолина из его предшественников — холина и ацетилкофермента А. Падение содержания ключевого фермента, естественно, влечет за собой недостаточную выработку ацетилхолина, что незамедлительно сказывается на формировании нейронных психофункциональных связей, обеспечивающих процессы мышления, запоминания, обучения.

В результате морфологических исследований, проведенных американскими учеными М. Месуламом и Дж. Койлом, было обнаружено, что при болезни Альцгеймера происходит дегенерация холи-

нергических (то есть содержащих ацетилхолин) нейронов, длинные отростки которых буквально пронизывают весь мозг, простираясь от базальной его части до гиппокампа и коры. Почему же происходит разрушение нервных клеток? Нейроморфологи стремятся понять, в чем здесь причина. Ведь при этом мозг лишается структурных компонентов образования ацетилхолина, столь важного для нормального функционирования мозга. Один из ведущих специалистов по нейрогуморальной регуляции профессор Массачусетского технологического института Р. Вуртман считает, что одним из возможных механизмов дегенерации нервных клеток является саморазрушение мембран нейронов при окислительном стрессе. Дело в том, что холинергические нейроны используют холин в двух целях: в качестве предшественника ацетилхолина и как составную часть фосфатидилхолина — важного структурного компонента клеточных мембран. Испытывая недостаток в свободном холине, уровень которого при болезни Альцгеймера также снижается, окончания холинергических нейронов и сами нервные клетки начинают «пожирать» самих себя — чтобы синтезировать ацетилхолин, расщепляют фосфатидилхолин, входящий в состав их собственных мембран. Разумеется, если из фундамента здания вынимать по кирпичику, оно в конце концов рухнет. Вот и при болезни Альцгеймера в результате происходит разрушение нервных клеток и окончаний.

Уменьшение выработки ацетилхолина в центральной нервной системе сопровождается падением содержания норадреналина, серотонина и соматостатина в мозге. Вероятно, это вторичные, опосредованные процессы. Первичным является снижение ацетилхолина, о чем свидетельствуют, хоть пока и немногочисленные, но в определенной мере обнадеживающие результаты первых экспериментов (введение в орга-

низм экзогенного холина) по лечению болезни Альцгеймера.

Помимо ацетилхолиновой теории, существует еще пять точек зрения на механизм возникновения болезни и ее развития. Теория генетических аномалий, сторонники которой считают, что в основе данной патологии лежит наследственный фактор; теория накопления белков, объясняющая гибель нейронов воздействием на них белковых субстратов, отличных от белков, синтезируемых в организме; гипотеза инфекции, согласно которой существуют специфические вирусные агенты — прионы, вызывающие болезнь Альцгеймера; теория токсина, по которой заболевание возникает вследствие влияния на нервные структуры солей алюминия, попадающих в организм с питьевой водой, пищевыми продуктами, лекарственными препаратами; и, наконец, теория сосудистой недостаточности, постулирующая уменьшение количества крови, притекающей к отдельным областям мозга, в качестве основного фактора возникновения патологического процесса.

Все эти теории сосредоточивают внимание на какой-то одной группе признаков, в той или иной степени присущих болезни Альцгеймера. Не уподобляются ли сторонники каждого направления персонажам известной притчи о шести слепцах, которые, ощупывая слона, заявляли, что он похож на стену, копье, змею, дерево, веер и канат, в зависимости от того, к какой части тела прикасались руки каждого из них? Действительно, отдельные элементы (хобот, ноги, хвост и т. п.) похожи на эти предметы, но слепцы не смогли представить слона целиком и тем самым познать его сущность. Так пока обстоит дело и с болезнью Альцгеймера. Настало время сплотить усилия перед решающим штурмом таинственной болезни.

А такой штурм, похоже, уже близок. В последние годы возник шквал работ по изучению тайн болезни

Альцгеймера. Об одном из таких исследований мы расскажем, заканчивая эту историю.

Для того чтобы успешно лечить болезнь надо ее вовремя диагностировать. К сожалению, диагностика слабоумия, связанного с болезнью Альцгеймера при жизни больного очень трудна, болезнь маскируется другими нейродегенеративными процессами. Точный диагноз болезни Альцгеймера до недавнего времени можно было поставить только после смерти больного: взять ткань головного мозга и, используя иммуногистохимические методы, обнаружить в ней специфические для этой патологии белки — тау-протеин и бета-амилоид, которые откладываются в пораженных зонах. У живого человека взять мозг для исследования невозможно, поэтому актуальной оставалась разработка других методов прижизненной диагностики болезни Альцгеймера.

И недавно ученые их нашли. Опять помогло содружество — группа российских и испанских ученых под руководством профессоров И. М. Кветного (Санкт-Петербург) и Х. Эрнандес-Яго (Валенсия) впервые обнаружила присутствие упомянутых белков — тау-протеина и бета-амилоида в лимфоцитах, выделенных из крови пациентов с болезнью Альцгеймера. Сравнительные исследования показали отсутствие этих продуктов в лимфоцитах контрольной группы, то есть у людей того же возраста, не страдающих слабоумием. Таким образом, появилась возможность диагностировать болезнь Альцгеймера по маркерам во внемозговых тканях и клетках, доступных для прижизненного исследования.

Это открытие вызвало огромный интерес у специалистов и сейчас группа исследователей продолжает детальную разработку данного методического подхода, их работу поддерживают многие благотворительные организации, на ее продолжение выделил финансовые средства даже Научный совет НАТО!

Иммунологическая привилегия мозга

Трансплантация — пересадка различных органов — уже вступила в зрелый период своего развития. Из лабораторного метода изучения регенераторных свойств тканей она переросла в способ лечения различных заболеваний путем восстановления нарушенной структурной организации.

История медицины насчитывает тысячи выполненных в различных клиниках пересадок почек, сотни случаев трансплантации печени, десятки пересадок сердца. Исходы этих операций не всегда утешительны. Основной причиной отторжения чужого донорского органа является так называемый трансплантационный иммунитет, то есть иммунологическая несовместимость пересаживаемой ткани и тканей реципиента — того пациента, которому пересаживают донорскую ткань. Подавление трансплантационного иммунитета решило бы проблемы пересадок органов, открыло бы широкие возможности для спасения многих человеческих жизней. Пока, к сожалению, эффективность всех известных способов преодоления реакции отторжения оставляет желать лучшего.

Существует лишь один иммунологически привилегированный орган, для которого проблемы трансплантационного иммунитета практически не существует. Это — головной мозг. Причин здесь несколько. Во-первых, отсутствие в мозге лимфатических узлов, являющихся основным источником клеток иммунной системы; во-вторых, особое строение стенок сосудов и желудочков головного мозга — они создают так называемый гематоэнцефалический барьер, препятствующий воздействию иммунной системы; в-третьих, отсутствие (или наличие в крайне незначительном количестве) на мембране нейронов в отличие от всех других видов клеток специальных белковых молекул, кодируемых генами гистосовместимости,

которые определяют «чужака» в пересаженной ткани и отторгают ее.

Эти обстоятельства побудили исследователей заняться изучением возможности трансплантации нервной ткани для лечения заболеваний мозга, связанных с дегенерацией определенных групп нейронов. Многочисленные эксперименты показали, что для успешного осуществления пересадок нервной ткани важны два фактора: возраст донора-животного, от которого берутся нейроны для трансплантации, и хорошее кровоснабжение мозга у реципиента-животного, которому пересаживают мозговую ткань.

Еще в 1940 году сотрудник Оксфордского университета в Англии У. Гро Кларк осуществил успешную пересадку эмбриональных нейронов коры мозга в боковые желудочки мозга новорожденных крольчат. С тех пор исследования по трансплантации эмбриональной нервной ткани в мозг взрослых животных успешно развиваются. Среди множества ученых, занимающихся этой проблемой, следует отметить тех, кто внес большой вклад в ее решение — российского исследователя Л. Полежаева, шведа А. Бьерклунда, американцев Г. Даса, Дж. Альтмана и Р. Лунда, англичанина А. Фаина. Их работы составили канву тех знаний о трансплантации нервной ткани, на основе которых сейчас успешно разрабатываются экспериментальные способы лечения нервно-психических заболеваний.

Первой моделью, на которой изучались возможные результаты трансплантации нейронов, была болезнь Паркинсона. Ее вызывали у крыс введением 6-гидроксидофамина или электрическим разрушением дофаминергических нейронов черной субстанции. Пересадка таким животным кусочка мозга, взятого у эмбрионов из соответствующей зоны, приводила к исчезновению позиционной асимметрии у больных крыс. У. Фрид и Р. Уайет из Национального инсти-

тута неврологии (США) обнаружили, что пересадка клеток мозгового вещества надпочечников также устраняет у крыс признаки паркинсонизма. Оказывается, извлеченные из надпочечников клетки способны продуцировать, помимо присущего им адреналина, и дофамин, что восполняет дефицит медиатора при болезни Паркинсона.

А. Бьерклунд и Ф. Гейндж из Каролинского университета в Стокгольме пересаживали кусочки эмбрионального мозга, содержащие холинергические нейроны, крысам с экспериментальной болезнью Альцгеймера, вызванной уничтожением ацетилхолиновых нервных клеток с помощью введения в соответствующие структуры мозга иботеновой кислоты. Иботеновая кислота избирательно разрушает нейроны, содержащие ацетилхолин, оставляя не поврежденными нервные клетки, синтезирующие другие медиаторы. Трансплантация, осуществленная шведскими учеными, оказалась успешной — симптомы болезни Альцгеймера исчезали.

Хорошие результаты, полученные в опытах с трансплантацией эмбрионального мозга при экспериментальных болезнях Паркинсона и Альцгеймера, навели ученых на мысль о возможности пересадки нервной ткани для лечения нейроэндокринных заболеваний, возникающих из-за недостаточности тех или иных мозговых гормонов.

Д. Гаш и Дж. Сладок из Школы медицины и стоматологии Рочестерского университета трансплантировали кусочки эмбрионального гипоталамуса в желудочки мозга крыс с наследственной формой несахарного диабета. Несахарный диабет вызывается низким содержанием вазопрессина — гормона гипоталамуса, регулирующего водно-солевой обмен в организме. Чрезмерная жажда и усиленное выведение мочи способствуют избыточному накоплению сахара в организме, что приводит к серьезным расстройствам

деятельности различных органов. В 25 процентах случаев ученые наблюдали улучшение состояния. При гистологическом исследовании, проведенном через шесть месяцев после операции, в пересаженном участке было обнаружено большое количество нейронов, синтезирующих вазопрессин.

Положительные результаты были зарегистрированы также при трансплантации гипоталамуса мышам, у которых моделировали синдром Калмэна — наследственную болезнь, характеризующуюся тем, что у мужских особей не наступает половое созревание. Такая патология обусловлена отсутствием специфического фактора, стимулирующего синтез мужского полового гормона — тестостерона, определяющего полноценное развитие мужских половых желез.

Д. Кригер и М. Гобсон из Медицинской школы Маунт-Сипай в Нью-Йорке совместно с Г. Чарлтоном из Оксфордского университета пересаживали больным животным участки эмбрионального гипоталамуса, содержащего вышеуказанный фактор. Через два месяца половые железы мышей созревали и начинали продуцировать нормальные сперматозоиды. Проведенное исследование мозга показало наличие в трансплантированных зонах множества клеток, продуцирующих тестостерон-высвобождающий фактор.

Иммунологическая толерантность мозга может оказаться полезной и при лечении заболеваний, причиной которых служит гормональная недостаточность, локализованная вне мозга. При этом ученые предполагали, что гормоны, продуцируемые эндокринными клетками, пересаженными в мозг, могут достигать своей цели путем диффузии в кровеносные сосуды нервной ткани, оттуда в спинномозговую жидкость и опять в кровяное русло других органов.

Остроумная идея была подтверждена Ч. Помератом и его сотрудниками в Алабамском университете (США). Они пересаживали мозговое вещество над-

почечников от эмбриональных крысят взрослым животным, у которых предварительно удаляли надпочечные железы. Трансплантаты приживались, их клетки созревали и через восемь месяцев полностью компенсировали гормональную недостаточность, возникшую вследствие удаления надпочечников. А. Фаин в Кембриджском университете и Ва Юн Цзе и Дж. Тай в университете провинции Британская Колумбия в Канаде показали эффективность пересадки в мозг при экспериментальном сахарном диабете клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин.

Успешные пересадки нервной ткани, проведенные на лабораторных животных (мышах, крысах), побудили ученых начать эксперимент с обезьянами. Недалек тот день, когда мир, возможно, станет свидетелем трансплантации мозга у человека. Технически, по мнению многих авторитетных хирургов, это вполне выполнимо. Но прежде чем к этому приступить, предстоит решить множество пока еще не имеющих ответа вопросов структурно-функциональной организации мозга.

Нейробиология сейчас вступает в период своего расцвета. Фрэнсису Крику — крупному английскому биологу, лауреату Нобелевской премии (он получил ее за открытие структуры основного вещества наследственности — ДНК), принадлежат слова, являющиеся путеводной звездой ученых в их трудных поисках: «Нет области науки более жизненно важной для человека, чем исследование его собственного мозга. От нее зависит все наше представление о Вселенной».

Глава 7
ТАИНСТВЕННЫЕ НЕЗНАКОМЦЫ

В основе деятельности любой системы лежат определенные принципы. Система потому и называется системой, что она работает не хаотично, а по определенным законам, сохраняя свойственную ей степень внутренней подвижности. Эта подвижность, в свою очередь, тоже не свободна, а подчиняется строгим условиям самоконтроля. В противном случае — слом, хаос, дисгармония и, в конце концов, болезнь.

Какой же принцип является основным в функционировании любой биологической системы? Какие механизмы поддерживают гомеостаз — внутреннее равновесие в организме — на том уровне, который необходим для обеспечения жизненно важных функций? Принцип этот, сформулированный академиком РАМН Д. Саркисовым, звучит так: принцип антагонистической регуляции функций.

Двуликие Янусы

Антагонизм вообще является универсальным механизмом поддержания равновесия в природе. Достаточно вспомнить школьный учебник по биологии, в котором убедительно и доходчиво объясняется роль взаимоотношений между хищниками и грызунами, птицами и насекомыми, различными бактериями и другими живыми существами.

Так и деятельность любой системы живого организма представляет собой результат сочетанного протекания двух или нескольких взаимно противоположных процессов. В нервной системе это процессы возбуждения и торможения, в пищеварительном тракте — выработка гастрина и секретина, антагони-

стически влияющих на секрецию соляной кислоты в желудке и тем самым обеспечивающих пищеварение. Таких примеров можно привести множество. Особенно наглядно проявляется роль принципа антагонистической регуляции функций в эндокринных механизмах поддержания гомеостаза. Именно клетки АПУД-системы, продуцируя высокоактивные пептиды и биогенные амины, обеспечивают тонкую «игру» антагонистической регуляции, благодаря которой организм постоянно «живет в согласии» с внешним миром. Как только эти механизмы нарушаются, возникают заболевания — апудопатии, которые проявляются в тяжелых клинических расстройствах, в ряде случаев приводящих к смертельному исходу.

Если даже просто перечислить вещества, синтезируемые апудоцитами, можно быстро и легко составить пары гормонов-антагонистов. Например, гормон роста (СТГ) и соматостатин, задерживающий рост и развитие органов и тканей; меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), усиливающий пигментацию кожи, и мелатонин, ослабляющий ее; инсулин, снижающий уровень сахара в организме, и глюкагон — контринсулярный гормон, повышающий концентрацию сахара в крови; паратгормон, понижающий уровень кальция, и кальцитонин, увеличивающий его; фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), активирующий рост и созревание фолликулов яичника, и лютеотропный гормон (ЛТГ), тормозящий эти процессы. Полный перечень таких пар занял бы несколько страниц. Кроме того, почти все гормоны двулики, они могут вести себя и друг с другом и с эффекторными органами по-разному, в зависимости от ситуации, и быть для кого-то добрым другом, а для кого-то злым недругом.

Так, например, адреналин повышает артериальное давление, но угнетает деление клеток, способствует мобилизации сахара из печени в кровь и тормозит вы-

деление ФСГ. Серотонин способствует повышению артериального давления, усиливает перистальтику кишечника, но тормозит моторику желудка, угнетает секрецию соляной кислоты. Гастрин стимулирует желудочную секрецию и секрецию поджелудочной железы, усиливает сокращения желудка, стимулирует проходимость желчи по желчным ходам, но снижает артериальное давление и замедляет частоту дыхания.

Более того, эффект действия гормона зависит и от дозы. Тот же серотонин в больших дозах повышает артериальное давление, в малых — снижает его. Прогестерон в больших дозах тормозит выделение ЛТГ, в малых — стимулирует этот процесс. Если к тому же учесть, что и сама концентрация всех гормонов в течение суток не является постоянной величиной, а колеблется в зависимости от самых разных причин, то остается только поражаться совершенству тех регуляторных механизмов, которые днем и ночью, в течение всей жизни мудро руководят своими темпераментными подопечными.

Темперамент гормонов (если можно употребить по отношению к ним это слово) действительно воистину безудержен. Американские ученые провели демонстративный опыт. У здорового человека 25 лет в течение суток каждый час брали каплю крови из пальца и, с помощью чувствительных радиоиммунологических методов с применением компьютерной обработки исследовали содержание в сыворотке крови 30 различных жизненно важных гормонов. Тем самым практически каждый его шаг, поступок, действие отражались в гормональном «зеркале». Настроение, физические нагрузки, восприятие происходящих событий, взаимоотношения с людьми, увлеченность работой и другие факторы — все фиксировалось компьютером в виде числовых данных, показывающих количество гормонов именно в данный момент вре-

мени. Через сутки у исследователей в руках была подробная карта поведения «волшебных молекул» за прошедший день. То, что они увидели, превзошло все их ожидания. Ни о каком примерном поведении не могло быть и речи. Страсти бушевали. Пляска гормонов потрясала организм.

Квалифицированных врачей различных специальностей (терапевтов, психиатров, онкологов, хирургов, невропатологов) попросили прокомментировать полученные данные, причем им сказали, что эти анализы — не от одного человека, а от 24 больных с неясными диагнозами. Все специалисты были единодушны: в организме пациента с такими выраженными гормональными изменениями несомненно имеется патологический процесс. Причем каждый из консультантов поставил свой достаточно серьезный диагноз. А ведь обследуемый человек был здоров, то есть регуляторные механизмы полностью компенсировали гормональные реакции, возникающие при общении с внешним миром. Компенсировали самостоятельно, за счет внутренней ауторегуляции, без дотации извне в виде лекарств и лечебных процедур.

Значит, управляя функциональной активностью эндокринных клеток, можно в значительной мере способствовать успешному лечению различных заболеваний.

Невидимые помощники кислорода

В сентябре 1981 года в Москве в гостинице «Космос» проходил Международный конгресс по гипербарической медицине. Выбор места был не случаен: в Москве функционирует крупнейший в мире Центр гипербарической оксигенации, именно поэтому там и собрались со всего мира ученые, посвятившие свою жизнь изучению возможностей лечения различных

болезней в барокамере кислородом под повышенным давлением.

Широкое применение этого метода в лечебной практике позволило спасти множество человеческих жизней при таких смертельно опасных заболеваниях, как газовая гангрена, столбняк, стафилококковая пневмония. Благодаря барокамере многие женщины с пороками сердца смогли ощутить радость и счастье материнства. Значительно вырос процент благополучных исходов при операциях на сердце для замены клапанов. Об этих успехах шел заинтересованный разговор на форуме медиков. Так же откровенно обсуждались ограничения и неудачи многообещающего метода.

Специалисты знают, что круг заболеваний, при которых применяется гипербарическая оксигенация (ГБО), достаточно широк. А вот эффективность метода непостоянна: при одних и тех же заболеваниях она может быть или высокой, или низкой. Да и параметры воздействия кислорода под повышенным давлением очень неодинаковы. В клиниках их подбирают эмпирически. Зачастую при совершенно отличающихся друг от друга патологических процессах используются одни и те же параметры, к тому же больные переносят одни и те же нагрузки по-разному, отсюда различен и лечебный эффект.

В чем же дело? Как объективизировать подбор режимов ГБО? Как найти в организме человека именно ту струну, на которой чудодейственный кислород может с присущим ему блеском исполнить свою партию? И должна ли она быть сольной? Может быть, гораздо ярче и сильнее она прозвучит с оркестром?

В 1963 году в Куйбышев (ныне Самара) приехал из Челябинска молодой 38-летний профессор — хирург Георгий Ратнер. Тогда его пригласили заведовать клиникой факультетской хирургии медицинского института. В историю отечественной хирургии

заслуженный деятель науки РФ, профессор Г. Ратнер вошел как автор многих новых методов лечения, известных монографий, член международных научных обществ. Вся творческая жизнь этого талантливого ученого пронизана новаторскими идеями, поисками новых методов лечения больных, не обязательно чисто хирургических, но и дополняющих их. Именно он является пионером применения метода гипербарической оксигенации в нашей стране.

В один из воскресных дней более 50 лет назад около старой заволжской пристани профессор увидел отслужившую свой срок водолазную барокамеру. Собрав энтузиастов — врачей и студентов, он привез ее в клинику и организовал первое в стране отделение гипербарической оксигенации. Сейчас это отделение превратилось в межобластной центр, оснащено новыми современными камерами, но та, первая, любовно называемая «старушкой», занимает почетное место и продолжает лечить больных. В клинике профессора Г. Ратнера тоже не всегда все шло гладко, и врачи искали новые пути решения трудностей в лечении различных заболеваний кислородом.

В 1980 году там была создана научная группа, которая решила выяснить, не являются ли клетки, синтезирующие гормоны АПУД-системы, теми структурно-функциональными звеньями, через которые можно усилить лечебное действие ГБО.

Для начала провели экспериментальные исследования, позволившие выяснить поведение отдельных апудоцитов при действии ГБО. Оказалось, что клетки ведут себя неодинаково — некоторые усиливают свою активность и начинают продуцировать повышенные количества гормонов, другие — наоборот, работают в этих условиях менее активно. Проще говоря, среди эндокринных клеток есть любители кислорода, а есть и такие, у которых он не вызывает положительных эмоций. Но равнодушных к нему нет

вообще. Математики на основе многочисленных данных, полученных при изучении различных параметров давления, времени, количества сеансов, создали математическую модель поведения клеток АПУД-системы в условиях барокамеры.

Оценив результаты первых опытов, сотрудники клиники вполне резонно задумались: коль скоро кислород под повышенным давлением меняет ритм деятельности всех без исключения эндокринных клеток и тем самым уровень содержания гормонов, то как же можно проводить лечение таким, получается, мощным фактором, не учитывая наступающих при этом изменений эндокринного статуса?! Может быть, попробовать сделать кислород и гормоны союзниками в лечении? Зачем кислороду исполнять сольную партию, пусть лучше звучит оркестр, где кислород будет солистом, а гормоны — аккомпаниаторами.

Уже первые репетиции этого «ансамбля» оказались успешными. Взяли для изучения три заболевания, которые по возникновению, клиническим проявлениям и исходам были не похожи друг на друга. Но их объединяло одно — в патогенезе (механизме развития) гормональные нарушения играли далеко не последнюю роль. Это язвенная болезнь желудка, облитерирующий эндартериит (тяжелое заболевание артерий нижних конечностей, в результате вызывает их гангрену) и перитонит — гнойное воспаление брюшины. Нарушения каких же гормонов играют роль в возникновении и развитии этих заболеваний? Для язвенной болезни желудка это гастрин, серотонин и соматостатин. Для эндартериита — адреналин и норадреналин. Для перитонита — так называемые «медиаторы воспаления» — серотонин, гистамин, адреналин и норадреналин.

При язве желудка отмечается гиперпродукция гастрина, что приводит к самоизъязвлению слизистой оболочки, а недостаток серотонина уменьшает выра-

ботку слизи, защищающей эпителий желудка от переваривающего действия гастрина. Соматостатина, так же как и гастрина, вырабатывается больше, он тормозит регенераторные процессы, не дает клеткам размножаться, чтобы закрыть язвенный дефект. Следовательно, чтобы достичь успеха в лечении язвенной болезни, необходимо снизить выработку эндокринными клетками желудка гастрина и соматостатина и усилить синтез серотонина. Зная, как ведут себя при ГБО соответствующие апудоциты, синтезирующие эти гормоны, математики рассчитали сочетание параметров давления кислорода, времени и количества сеансов, оптимальных для создания желаемого эндокринного статуса. И что же? Союз кислорода с гормонами оказался успешным. Оркестр звучал стройно и сильно. В группе больных, подвергнутых лечению по новой методике, результаты были в несколько раз лучше, чем у больных, лечившихся по параметрам, подобранным эмпирическим путем.

Такие же положительные результаты были получены и при другой патологии. Снижение продукции адреналина и норадреналина у больных эндартериитом усиливало лечебное действие кислорода. Соответствующие режимы действия барокамеры при перитоните в подавляющем большинстве случаев позволили «выключить из игры» медиаторы воспаления, снизить их синтез и тем самым оборвать гнойный процесс. Сочетание лечения с современным радиоиммунологическим анализом позволило конкретизировать режимы воздействия для каждого больного и контролировать процесс воздействия кислорода под повышенным давлением в течение всего курса лечения больных в барокамере.

Новый метод целенаправленного лечения больных с использованием гормонотропных свойств кислорода под повышенным давлением, будучи представлен на Московском конгрессе, вызвал большой интерес

специалистов разных стран. Это направление сейчас с успехом развивается как у нас в стране, так и за рубежом, а в клинике, носящей теперь имя профессора Г. Ратнера, его ученики и последователи продолжают неутомимо искать другие, новые пути решения еще нерешенных задач.

Защитник сладкоежек

Среди многих гормонов, вырабатываемых в живом организме, есть один, который на протяжении вот уже более 80 лет привлекает пристальное внимание исследователей. Сейчас интерес к нему даже переживает свое второе рождение. Это инсулин.

Первым (а до недавнего времени считалось, что единственным) местом выработки инсулина является поджелудочная железа, но, оказывается, не она одна. Его близнецы — инсулиноподобные факторы — в последние годы были обнаружены в печени, почках, эндотелии сосудов, головном мозге, слюнных железах, гортани, вкусовых сосочках языка. Инсулин также находят в растениях, дрожжах, бактериях. И круг интересов инсулина стал заметно шире при детальном анализе. Если раньше ученые полагали, что его единственной функцией является снижение содержания сахара в организме, то сейчас известно его регулирующее влияние на процессы клеточного деления и дифференцировки, рост опухолей, обмен белков и жиров и на многие другие метаболические реакции и физиологические функции. Эти обстоятельства еще больше «подогрели» интерес к нему. В научной литературе возник самый настоящий инсулиновый бум. Наверное, и нам будет небезынтересно поближе познакомиться с ним — гормоном, который еще называют «трижды первым». Почему? Потому что инсулин был *первым гормоном*, для которого была установлена пептидная природа. Это был *первый пептид*,

первичная структура которого была расшифрована, и он стал первым гормоном, который удалось получить синтетическим путем.

История открытия инсулина отражает последовательность усовершенствования методических приемов научного познания, прошедшего длительный и трудный путь от простого наблюдения до чрезвычайно сложных аналитических подходов.

Еще в древней Греции врачам были известны заболевания, протекающие с обильным выделением мочи (мочеизнурением). Эти болезни стали именовать «диабетом» (в переводе с греческого — «протекающие сквозь»). Название сохранилось до сих пор, хотя сейчас установлено, что диабет может быть двояким — сахарным и несахарным. Сахарный диабет встречается гораздо чаще, и поскольку именно он связан с инсулином, то и речь дальше пойдет только о нем.

Известный английский врач Т. Виллис (который, кстати, был одним из учредителей Лондонского Королевского общества — аналога Российской академии наук) славился своей любознательностью. В стремлении выяснить истину его ничто не могло остановить. Именно он впервые связал развитие диабета с повышенным уровнем сахара в организме. Инструментом для этого открытия ему послужил один из самых надежных и чувствительных приборов — собственный язык. Попробовав на вкус мочу диабетиков, Виллис убедился в том, что она сладкая. Но на эту находку Виллиса как-то не обратили должного внимания, посчитав ее за причуду почтенного медика. И только через 100 лет после Виллиса другой английский врач П. Добсон установил, что в моче диабетических больных содержится сахар — глюкоза.

Возник вопрос: с чем связано повышение уровня сахара при диабете? Где находится тот контролер, который перестает выполнять свои прямые обязаннос-

ти — следить за концентрацией глюкозы в организме? Понять это опять помог случай.

Немецкие ученые И. Меринг и О. Минковски занимались изучением роли поджелудочной железы в процессе пищеварения. Каково же было их удивление, когда однажды утром, придя на работу и заглянув в операционную, где с вечера была оставлена собака, у которой накануне удалили поджелудочную железу, экспериментаторы увидели, что она вся облеплена мухами. Осмотрев животное, они поняли, что мух привлекал сахар, в избытке содержащийся в моче собаки. Предприняв, теперь уже специальные, исследования, немецкие ученые в 1889 году убедительно показали, что у собак с удаленными поджелудочными железами развиваются все признаки сахарного диабета, приводящие их к скорой смерти. Так была раскрыта конспиративная деятельность поджелудочной железы. Оставалось узнать хозяина этого подполья.

Долгое время, несмотря на усиленные поиски, ему удавалось скрываться. Но в 1916 году английский физиолог Э. Шарпи-Шефер предположил, что группы железистых клеток, лежащие в поджелудочной железе в виде островков — они были обнаружены впервые в 1869 году немецким патологом П. Лангергансом и получили его имя, — производят гормон, регулирующий уровень сахара в крови. Шарпи-Шефер предложил назвать гипотетическое вещество инсулином (от латинского *insula* — островок).

Первые попытки выделить неизвестный гормон из островков Лангерганса успеха не имели. Однако эти неудачи тоже внесли свой вклад в будущие открытия. Именно благодаря им ученые предположили, что гормон должен иметь белковую (пептидную) природу, поскольку причиной неудачи можно было считать возможность разрушения искомого белка собственными протеолитическими ферментами поджелудочной железы.

В обычный день 1920 года, когда 29-летний сотрудник университета Западного Онтарио (Канада) Фредерик Бантинг читал в одном из научных журналов статью о том, что при закупорке протока поджелудочной железы атрофируются клетки, продуцирующие пищеварительные ферменты, он даже не предполагал, что эти сведения приведут его к награде, о которой мечтает каждый ученый — Нобелевской премии. Причем приведут скоро — всего лишь через три года. Он не знал, что именно ему будет принадлежать слава первооткрывателя инсулина, он работал...

Заинтересовавшись данными, изложенными в статье, Ф. Бантинг вспомнил об экспериментах русского ученого Л. В. Соболева, который еще в начале XX века установил, что диабет не связан с перевязкой протока поджелудочной железы. Бантинг, повторивший опыт Соболева, убедился в том, что действительно при нарушении протока поджелудочной железы островки Лангерганса сохраняются. Тогда он решил попытаться выделить гормон не из нормальных, а из тех поджелудочных желез, у которых были перевязаны протоки, предохраняя тем самым инсулин от ферментативного расщепления.

Свою идею Бантинг рассказал известному канадскому естествоиспытателю Дж. Маклеоду — руководителю кафедры физиологии университета в Торонто. Маклеод горячо поддержал намерения Бантинга и вместе со своей хорошо оснащенной лабораторией предоставил в его распоряжение помощника — студента пятого курса Чарльза Беста — хорошо зарекомендовавшего себя молодого исследователя, искусно владевшего химическими методами определения сахара в крови. Успех пришел быстро. Уже в августе 1921 года они получили очищенные препараты гормона и, проведя опыты на собаке, страдавшей тяжелой формой экспериментального диабета, убедились в его сильном лечебном действии. Вскоре исследова-

тели научились выделять инсулин из поджелудочных желез телят и коров. Фармацевтические заводы стали производить в больших количествах этот гормон, получая сырье для него на мясокомбинатах. Сотни тысяч больных смогли пользоваться мощным средством борьбы с тяжким недугом.

В 1923 году за выдающиеся исследования Ф. Бантинг и Дж. Маклеод получили Нобелевскую премию. Свою часть премии Бантинг поделил с Бестом. После открытия инсулина Фредерик Бантинг проработал только 18 лет... В самом расцвете творческих сил трагически оборвалась жизнь выдающегося ученого, которому миллионы людей обязаны жизнью. В 1941 году в возрасте 50 лет он погиб в авиационной катастрофе.

Первое введение инсулина больному сахарным диабетом было осуществлено в январе 1923 года — через 17 месяцев после открытия гормона. Такой короткий срок может служить примером, достойным подражания при внедрении современных результатов исследования в практику здравоохранения. С тех пор инсулин лечит больных. А больных, нуждающихся в нем, много. Недаром сахарный диабет называют «болезнью цивилизации». В настоящее время, по данным ВОЗ, на Земле насчитывается более 70 миллионов человек, страдающих этим заболеванием. В России при обследовании 25 тысяч лиц старше 35 лет у 1,4 процента был обнаружен явный сахарный диабет и у такого же числа людей — скрытая его форма. Среди каждых 580 рожениц одна больна сахарным диабетом. Помимо того, что диабет без лечения протекает с тяжелыми осложнениями, у беременных женщин без соответствующей терапии он может стать причиной врожденных уродств и тяжелых нарушений обмена у новорожденных детей.

Несмотря на сильный лечебный эффект инсулина, его применение весьма ограниченно. Во-первых, по-

тому, что действует он только при введении в кровь (то есть инъекциях), и при этом лечебный эффект сохраняется лишь в течение четырех-шести часов. Затем инъекции необходимо повторять. Во-вторых, при передозировке инсулина возникает серьезное осложнение — гипогликемия (резкое падение содержания сахара в крови). Иногда, при сильно выраженном снижении концентрации сахара, у больного наступает гипогликемический шок с потерей сознания, судорогами, так что ему требуются экстренные реанимационные меры. А снизить дозу инсулина — значит не получить желаемого лечебного эффекта. Для достижения оптимального воздействия и предупреждения осложнений необходимо контролировать лечение. Доза инсулина, получаемая больным, должна строго коррелировать с содержанием сахара в сыворотке крови пациента. Реально этого добиться трудно, так как препарат вводят несколько раз в день, а анализы делают время от времени.

Где же выход? Ученые ищут новые, более надежные, эффективные и безопасные методы лечения диабета. Ищут аналоги — заменители инсулина. Еще в 1942 году было обнаружено сахаропонижающее действие производных стрептоцида. На их основе были созданы новые лекарства для диабетиков — бутамид, глибенкламид и др. Их принимают внутрь, они не вызывают аллергических реакций (ведь инсулином больные пользуются не человеческим, хотя сейчас пытаются наладить синтез человеческого инсулина биотехнологическим путем). Однако, к сожалению, только один из трех больных сахарным диабетом может обходиться без инсулина. Так что пока попытки заменить инсулин равными ему по эффективности препаратами полным успехом не увенчались.

В этой связи проблема дозирования гормона и увеличения продолжительности его действия остается актуальной. В последние годы разработан ряд препа-

ратов инсулина с пролонгированным (удлиненным) эффектом. Так, для повышения устойчивости инсулина к разрушающим его ферментам гормон соединяют с особым белком — протамином, получаемым из семенников рыб. Присоединение к этому комплексу цинка образует нерастворимую в воде соль. Полученный таким образом препарат «протамин-цинк-инсулин» после однократной инъекции дает сахаропонижающий эффект на 30–36 часов.

Сейчас усиленно ведутся работы по созданию липосом — микроскопических капсул, состоящих из жироподобных веществ и заполняемых лекарствами. Такие капсулы могут с успехом заменить инъекционные методы лечения. Их маленькие размеры (диаметр 14–15 нанометров) позволяют им свободно проникать через стенку кишечника в кровь. Первые попытки введения в организм инсулиновых липосом оказались успешными.

Несомненный интерес в плане радикального решения проблемы дозирования представляет создание искусственной поджелудочной железы. Такие разработки уже реализуются в практике. Подобные аппараты состоят из датчика, который вживляется под кожу и следит за концентрацией сахара, микрокомпьютера, дозатора и насоса, впрыскивающего инсулин в брюшную полость. Дороговизна и пока еще довольно большой вес (400 граммов) ограничивают применение этих моделей. Перспективны и идеи трансплантации поджелудочной железы под кожу человека. Для преодоления трансплантационного иммунитета пересаживается не целый орган от взрослого организма, а культура инсулинпродуцирующих В-клеток поджелудочной железы, заключенная в капсулу, проницаемую для сахара и инсулина, но непроницаемую для белков, вызывающих иммунологическую реакцию отторжения. Последние два направления успешно развиваются в НИИ трансплантологии и искус-

ственных органов РАМН под руководством академика В. Шумакова.

Без инсулина организм существовать не может. И дело не только в том, что при его отсутствии происходит накопление сахара со всеми вытекающими отсюда трагическими последствиями, но и в необходимости инсулина для обеспечения самых разных физиологических процессов, начиная от регуляции обмена углеводов и кончая клеточным делением, развитием и размножением живых организмов.

Многообразие форм участия инсулина в процессах жизнедеятельности определяет разнообразие мест его синтеза. В последние годы даже удалось показать, что эритроциты являются депо инсулина и осуществляют по отношению к этому гормону транспортную функцию, перенося его в различные органы и ткани.

При нормальной работе поджелудочной железы и достаточной выработке инсулина сладкоежки могут быть спокойны. Однако и они должны помнить мудрое напутствие Козьмы Пруткова: «Излишество вредит» — и не потреблять углеводы без разбору, ни в чем себя не ограничивая. Ученые показали, что длительное неумеренное потребление сладостей «расхолаживает» инсулярный аппарат, деморализует его и приводит к халатности инсулина, который перестает твердо отстаивать интересы организма. Так что, хоть инсулин и друг сладкоежек, но, как гласит пословица: «Доверяй, но проверяй», и если есть возможность не съесть конфету или пирожное, поверьте, что лучше от них отказаться и тем самым убедиться в своей силе воли.

Сердечные тайны

Есть в человеческом теле орган, пользующийся особым вниманием. Это наш «вечный двигатель» — сердце. Именно оно — источник жизни, с ним ассоци-

руют чувства, характер, его состоянием определяют помыслы, мечты, стремления. Да и вообще вся жизнь людей в длинной многовековой истории человеческого общества издавна связывалась с сердцем. Когда мы говорим «добросердечный человек», «легко или тяжело на сердце», «сердцем почувствовал», мы уже тем самым выделяем сердце из общего перечня всех органов и отводим ему особое место в нашей жизни.

Если подходить формально и считать, что сердце, как впервые в 1628 году написал английский врач и физиолог Уильям Гарвей, не что иное, как насос, перекачивающий кровь, то даже эта его функция уже настолько важна и уникальна, что дает основания относиться к нему с должным уважением.

Работая без устали, сердце в течение всей жизни перекачивает кровь и днем и ночью. Почему оно не устает и не останавливается? Откуда оно знает, с какой скоростью сокращаться и когда менять свой ритм? Что заставляет его поддерживать общий объем циркулирующей крови равномерно в артериальном и венозном руслах? Таких вопросов можно задать десятки.

До 50-х годов XX столетия ответ на все вопросы был однозначен: регуляция деятельности сердца осуществляется нервно-рефлекторными механизмами. И это правда. Но только ли ими? И все ли проявления сердечной деятельности контролируются нервной системой? Ведь, например, для поддержания артериального давления на строго определенном уровне необходимо участие, наряду с внутренними механизмами самого сердца, и клеток надпочечника и канальцевого аппарата почек. Но ведь трудно даже представить существование такой сложной (и просто длинной!) рефлекторной дуги, которая замыкала бы сердце через надпочечники с почками. Сама собой напрашивалась гипотеза о существовании в сердце какого-то химического фактора, участвующего в регу-

ляции объема циркулирующей крови, давления крови, выведении из организма натрия, калия и воды. Косвенно об этом свидетельствовал и факт увеличения выведения из организма натрия и воды при растяжении верхних отделов сердца у экспериментальных животных.

Если химический фактор, обладающий биологической активностью, в сердце существует, то где он может находиться? Подозрение стали вызывать электронно-плотные гранулы, которые, в 60-х годах XX века американцы Б. Киш, Дж. Джеминсон и Дж. Паладе обнаружили в мышечных клетках предсердия, — они были очень похожи на секреторные гранулы эндокринных клеток. И действительно, при проведении тщательных сравнительных исследований в 1974 году группа канадских ученых из университета в Монреале во главе с М. Кантоном и Ж. Жене установила структурное сходство этих гранул с эндокринными гранулами апудоцитов гипофиза и поджелудочной железы.

Проведенные авторадиографические исследования с введением в организм животных меченых аминокислот позволили установить пептидную природу этих гранул. Не имея возможностей для прямой идентификации пептидного гормона, синтезируемого в гранулах предсердия, исследователи предприняли «обходной маневр» — решили посмотреть, существует ли зависимость между изменением количества секреторных гранул в миокардиальных клетках и такими важными для саморегуляции деятельности сердца физиологическими процессами, как выведение из организма воды и натрия. Эксперименты подтвердили наличие подобной связи: сотрудник Парижского университета П. Атт в 1976 году обнаружил увеличение количества гранул в мышечных клетках сердца при гипонатриевой диете животных, а в 1981 году в Королевском университете Кингстона (Канада)

А. де Болд и Х. Зонненберг установили быстрое, кратковременное, но значительное увеличение диуреза (выведения жидкости из организма) и натрийуреза у крыс с введенным гомогенатом предсердий других крыс.

Пептидный фактор, содержащийся в гомогенате, решили назвать предсердным натрийуретическим фактором (ПНФ). Таким образом, впервые появились основания считать сердце эндокринным органом. Уже упоминавшиеся нами Марк Кантен и Жак Жене так и назвали свою статью, посвященную ПНФ и опубликованную в журнале *Scientific American*, «Сердце — эндокринная железа».

Познакомившись накоротке с новым гормоном, ученые решили детально разобраться с его родословной и способностями. В июне 1983 года М. Кантон, Ж. Жене и Р. Натт сумели выделить, очистить и впоследствии синтезировать ПНФ. Он оказался полипептидом, состоящим из 28 аминокислотных остатков. Совсем недавно был идентифицирован ген, кодирующий синтез ПНФ, налажен биотехнологический выпуск этого гормона и моноклональных антител к нему. Получение специфических антител к ПНФ дало возможность в короткие сроки изучить распределение ПНФ в организме человека и животных и оценить его биологические эффекты.

Клетки, вырабатывающие ПНФ, не являются истинно эндокринными. Это — кардиомиоциты (мышечные клетки предсердий), которые в процессе своего развития приобрели специфическую функцию эндокринных клеток — способность синтезировать гормоны. Подобные кардиомиоциты — не единственный и далеко не уникальный пример клеток-сфинксов, или, как их еще называют, клеток-химер, сочетающих одновременно структурные и функциональные черты клеток различных тканевых типов. Мы уже упоминали о том, что способность к синтезу гормонов при-

суща и остеобластам (костным клеткам), и гепатоцитам — клеткам печени, и некоторым клеткам крови — моноцитам, тромбоцитам, эозинофилам, лимфоцитам. Это не случайность. Тем самым проявляются ауторегуляторные свойства клеточных структур — заложенный природой механизм их быстрой (иногда моментальной) адаптации к изменяющимся условиям существования.

Кардиомиоциты, синтезирующие ПНФ, — прекрасный пример проявления природой той функциональной разумности, которая не перестает поражать ученых и конструкторов. Признавая это, они создали особую науку — бионику, разрабатывающую технологические механизмы на основе устройства и функционирования биологических систем.

Саморегуляция работы сердца — «вечного двигателя» человеческого организма, далеко еще не познана. Во многих странах и лабораториях группы специалистов самого разного профиля разгадывают его тайны. Настойчивость и целеустремленность способствуют успеху. Открытие ПНФ — еще один важный этап в этом неустанном поиске.

Итак, ПНФ находится в секреторных гранулах мышечных клеток предсердий. Обладая важными биологическими свойствами — способностью менять ритм деятельности сердца через ионно-натриевые механизмы, которые, в свою очередь, включают целую цепь обменных процессов, он, как верный страж порядка в организме, готов в любую минуту по первому зову прийти на помощь. Что же служит сигналом к его выбросу в кровь и началу его деятельности? Пусковым фактором, как установили ученые, является растяжение кардиомиоцитов. Как только объем циркулирующей крови увеличивается в силу различных причин (например, при физических нагрузках, эмоциональных переживаниях — прилив крови при волнениях, родовой деятельности и т. п.), сразу увели-

чивается концентрация ПНФ в крови. Причем это повышение довольно значительно. Так, у экспериментальных животных при создании стрессовой ситуации уровень ПНФ возрастает в 10–20 раз, у больных сердечными пороками с увеличенным объемом циркулирующей крови концентрация ПНФ в крови повышается в 6–8 раз.

Увеличение содержания ПНФ сразу же влечет за собой уменьшение концентрации натрия в содержимом почечных канальцев, что, в свою очередь, стимулирует выработку почками особого гормона — ренина, который отвечает за изменение уровня артериального давления. Патология выработки ренина лежит в основе многих форм гипертонической болезни, особенно развившейся в молодом возрасте. Кардиомиоциты, регулируя выработку ПНФ, «следят» за изменением концентрации ренина и тем самым контролируют уровень артериального давления в организме.

ПНФ также определяет тонус сосудистой стенки, участвует в процессах изменения калибра сосудов путем влияния на мышечную стенку артерий и вен. И если добавить, что ПНФ действует на процессы переноса кальция на мембраны кардиомиоцитов, которые лежат в основе возбудимости и сократимости миокарда, то становится очевидным, что именно ПНФ является универсальным регулятором всех проявлений сердечной деятельности. Как раз этим объясняется такой повышенный интерес к данному гормону, наблюдаемый сейчас не только среди теоретиков, но и среди клиницистов-кардиологов, что уже находит выход в практику.

В последние годы ведутся обширные исследования по изучению возможности применения ПНФ в качестве лекарственного средства для лечения различных заболеваний сердца. Так, имеются данные о хорошем терапевтическом эффекте ПНФ при гипертонии, застойной сердечной недостаточности, нарушениях

ритма сердца после перенесенных инфекций и инфаркта миокарда.

ПНФ способен связываться с различными структурными элементами ресничного тела глаза и принимает непосредственное участие в регуляции внутриглазного давления. Это открывает новые методические возможности в лечении такого тяжелого и распространенного заболевания, как глаукома, которая ежегодно приводит к слепоте десятки тысяч человек.

Поскольку ПНФ существенно влияет на выделение солей и воды почками, в последние годы начали изучать возможность его применения у больных с соответствующей патологией.

Поиск ведется, но существует еще много препятствий на пути создания лекарственных препаратов на основе ПНФ. Пока еще неизвестны все факторы, вызывающие выброс ПНФ из кардиомиоцитов, неясны механизмы воздействия ПНФ на почечные канальцы. К сожалению, пока еще не разработаны надежные методы получения аналогов ПНФ, способных избирательно связываться с теми или иными структурами, что крайне необходимо для прицельного лечения различных заболеваний. Эти вопросы требуют своего выяснения. И здесь есть все основания для оптимизма. Ведь решение подобных частных проблем гораздо проще, чем установление факта существования ПНФ (предсердного натрийуретического фактора) и определения мест его локализации.

Можно надеяться, уже скоро медицина получит созданные на основе ПНФ новые мощные кардиотропные лекарственные препараты, которые будут успешно применяться при лечении различных заболеваний.

Так история с загадочным незнакомцем — ПНФ опять подтверждает революционизирующую роль эндокринологии в современной биологии и медицине.

С «убийц» срывают маску

Органы кроветворения (селезенка, костный мозг) и сама кровь очень богаты различными клеточными элементами. Это и эритроциты — красные кровяные тельца, переносящие кислород, и лейкоциты, с которыми связана антимикробная функция крови, и лимфоциты — особые клетки, защищающие организм от любого чужеродного влияния.

Среди лимфоцитов в середине 70-х годов XX столетия были обнаружены клетки, в цитоплазме которых содержалось большое количество секреторных гранул (их так и назвали — большие гранулярные лимфоциты, или БГЛ).

БГЛ обладали удивительной, только им присущей функцией — они убивали опухолевые клетки. Достаточно было к культуре опухолевых клеток прилить взвесь БГЛ, как опухолевые клетки погибали. Причем, что интересно, БГЛ не обладали видовой специфичностью и действовали на клетки любых опухолей. Например, мышиные БГЛ убивали опухолевые клетки и у представителей собственного вида, и у крыс, кроликов, собак и т. д. Ученые были ошеломлены установленным фактом и назвали эти клетки естественными киллерами (от английского слова *killer* — убийца).

С тех пор интерес к киллерам растет день ото дня, количество и разнообразие опытов по изучению их противоопухолевых свойств не поддается подсчету, и какие бы модификации экспериментов ученые ни придумывали, киллеры всегда убивают опухолевые клетки. Казалось бы, все — наконец-то найден путь к успешному излечению рака: вводи взвесь киллеров в опухоль, и она рассосется! Увы, нет. В жизни все посложнее, чем в сказке, и те же волшебники-киллеры, побеждающие раковые клетки-злодеи, успешно сражались с ними только в культуре тканей, а в живом организме работали гораздо хуже. Что же меша-

ет им действовать в живом организме? Какие механизмы надо выключить (или включить), чтобы сделать их такими же активными, как в условиях лабораторного эксперимента?

Для ответа на этот вопрос нужно решить еще одну загадку: за счет чего киллеры поражают опухоль? В этих двух направлениях ученые и устремили свои поиски. Пройден большой путь. За короткий срок уже расшифровано строение киллеров, описаны различные их типы, всесторонне изучены их биохимические свойства, найдены специфические протеолитические ферменты, способствующие расплавлению мембраны опухолевых клеток и оголяющие их. Опухолевые клетки тем самым становятся доступными воздействию активных противоопухолевых факторов киллеров.

Но свою главную тайну киллеры хранят строго. Что же это за активный фактор, так чудесно побеждающий опухоль? Его истинного лица пока никто не знает. Оно в маске. Несмотря на энергичные попытки, ученые не смогли ее сорвать, но заглянуть под нее все-таки удалось.

Помните, мы писали, что в киллерах есть секреторные гранулы? Это свойство и отличает их от других лимфоцитов. Но ведь случайного ничего не бывает. Если есть гранулы, значит, в них что-то хранится? А если в гранулах содержится какое-то вещество, следовательно, оно необходимо для выполнения какой-то функции? Эту абстрактную последовательность вопросов мы конкретизировали применительно к антиопухолевым свойствам киллеров. Проблема, требующая своего разрешения, зазвучала так: не содержится ли в секреторных гранулах какое-то биологически активное вещество, которое действует на опухоль разрушающе?

Такая постановка вопроса оказалась настолько серьезной, что требовала отложить все дела и взяться за его разрешение. И группа исследователей под руковод-

ством профессора И. Кветного решила попробовать приоткрыть лицо киллеров, спрятанное под таинственной маской. Хотя маска тщательно скрывала его, что-то неуловимо знакомое угадывалось в общих очертаниях скрытого лика. Что же? Чем дольше и внимательнее ученые смотрели на фотографии «убийц», тем меньше и меньше оставалось сомнений в том, что «родимые пятна» киллеров — гранулы — очень похожи на гранулы эндокринных клеток — апудоцитов. Возражения некоторых исследователей (они считали их лизосомами — особыми клеточными структурами, содержащими ферменты, переваривающие чужеродные частицы, попавшие в клетку) были поколеблены тем, что специфическая электронно-микроскопическая реакция (так называемый уранафинный метод), характерная для гранул эндокринной природы, оказалась положительной по отношению к гранулам киллеров. А тут появилась и дополнительная улика — японские ученые И. Тсутсуми и И. Шиода в 1984 году сообщили о том, что специфический маркер естественных киллеров — антиген Leu-7 положительно реагирует и с мембранами эндокринных клеток. Оставалось подтвердить возникшее подозрение. Что и было сделано.

Из крови людей особым способом выделили фракцию естественных киллеров. На этой фракции была проведена иммуногистохимическая реакция с использованием специфических антисывороток против 17 различных гормонов. Реакция оказалась положительной в трех случаях: с антисыворотками против серотонина, мелатонина и β-эндорфина. В остальных 14 случаях она была отрицательной. Таким образом, впервые был установлен принципиально новый научный факт — естественные киллеры способны синтезировать гормоны.

Электронно-микроскопические исследования показали, что эти гормоны содержатся именно в секреторных гранулах. Воодушевленные успехом, иссле-

дователи решили попытаться ответить на второй вопрос: связана ли выработка серотонина, мелатонина и β-эндорфина в гранулах киллеров с их цитотоксическими антиопухолевыми свойствами?

В последующих экспериментах определилось наличие прямой связи между действием киллеров на опухолевые клетки и синтезом гормонов в их гранулах. При слиянии клеток-киллеров с опухолевыми клетками на электронно-микроскопическом уровне было видно, как гранулы проходили через мембрану киллеров и внедрялись в опухолевые клетки, вслед за чем наступала деструкция последних.

Несмотря на интересные данные, полученные в ходе экспериментов, успех нельзя считать полным. Это только хорошее предисловие, пролог к основным действиям, которые могут быть разыграны очень успешно, если их продуманно и правильно поставить. Теперь все зависит от режиссеров и актеров, труппа должна быть сильной и разносторонней. Дело в том, что хотя серотонину, мелатонину и β-эндорфину присущи довольно выраженные антиопухолевые свойства, однако несомненно, что противоопухолевый эффект действия естественных киллеров не связан только с ними. Ведь и до этого изучалось действие данных гормонов на опухолевый рост. Было отмечено, что в ряде случаев они замедляют рост опухолей, но результативность их действия не идет ни в какое сравнение с эффектом киллеров: последние всегда убивают опухолевые клетки!

Исследования продолжаются. Мы полагаем, что серотонин, мелатонин и β-эндорфин вносят вклад в цитотоксический эффект, возможно модулируя осуществление киллерного действия (то есть создавая для него условия). Но в киллерах скорее всего «прячется» еще какой-то волшебник пептидной природы. Может быть (и вполне вероятно, что это так), он нам пока что вообще неизвестен. Но его обязательно надо

найти. Здесь требуется кооперация квалифицированных специалистов различного профиля: патологов, онкологов, биохимиков, морфологов. Если этот волшебник действительно существует и при проверке покажет свои уникальные способности без промаха убивать опухолевые клетки, тогда появятся все предпосылки, чтобы «приручить» его и привлечь к борьбе против рака. Ну что же, впереди увлекательный поиск с находками и потерями, успехами и неудачами, радостями и разочарованиями, но цель поставлена, и будем к ней идти.

Организм — фабрика лекарств

Любое лекарство вредно. «Как, — удивится читатель, — лекарства же лечат!» Совершенно верно — лечат, но одновременно оказывают и отрицательное действие на организм. Просто из двух зол выбираешь меньшее — борешься с болезнью, закрывая глаза на мелкий вред другим, здоровым органам. Но из малого слагается большое, поэтому внимание ученых все сильнее привлекают идеи поиска лекарств в самом организме, другими словами — использование естественных эндогенных продуктов в качестве лекарственных препаратов.

Действительно, уже обнаружено немало лекарств, синтезируемых в самом организме. Это уже знакомые вам эндорфины и другие гормоны, используемые в клинической практике (инсулин, кортизол, гормон роста, соматостатин), витамины. Совсем недавно сотрудники Национального центра психического здоровья США сообщили об обнаружении в головном мозге человека веществ, родственных транквилизаторам — препаратам с успокаивающим действием.

В последние годы появляются работы об идентификации одних и тех же химических продуктов, в том числе и гормонов, у животных и растений. Недавно

группа американских авторов сообщила об обнаружении в растениях инсулина и других биологически активных веществ. Парадоксальные на первый взгляд, эти сведения говорят о единстве живого мира, об унитарности происхождения жизни на Земле и создают почву для более успешного поиска естественных лекарственных средств.

Среди лекарственных препаратов важное место занимают сердечные гликозиды — вещества, содержащиеся в растении наперстянке. Эти лекарства широко применяются для лечения сердечно-сосудистых расстройств, связанных с нарушениями ритма и сердечной проводимости. В нашей лаборатории была предпринята попытка выявить эндогенные (собственные) источники синтеза веществ, обладающих физиологическими и фармакологическими свойствами, характерными для сердечных гликозидов. Медицинские и социальные последствия в случае успеха вполне очевидны. Регулируя активность продукции таких веществ в организме, можно предупреждать и успешно лечить нарушения деятельности сердца, не прибегая к помощи сердечных капель и пилюль.

Проведенные на собаках исследования показали, что в организме существуют клеточные источники выработки сердечных гликозидов. Клетки, продуцирующие эти вещества, располагаются в различных отделах головного мозга, стенке предсердий, печени и поджелудочной железе. Таким образом, впервые были получены данные о наличии эндогенных клеточных источников синтеза веществ, подобных сердечным гликозидам, в живом организме. По аналогии с эндорфинами — эндогенными аналогами морфия растительного происхождения, — сердечные гликозидоподобные вещества, синтезирующиеся в организме, можно обозначить термином «эндокорзиды» (эндогенные сердечные гликозиды).

Выделение эндокорзидов и выяснение их химической природы — дело ближайшего будущего. Но уже сейчас ясно, что обнаружение эндогенных источников возможного синтеза сердечных гликозидов открывает новое перспективное направление в исследованиях по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

С каждым годом фабрика лекарств в организме продолжает расширяться. Растут новые цеха, осваиваются новые мощности, модернизируются конвейерные линии. Научно-технический прогресс, охватывая все большие и большие сферы жизни человеческого общества, не только активно вторгается в биологию и медицину, но и использует их достижения. Совсем недавно возникла новая отрасль современной индустрии — биотехнологическая промышленность. Дрожжи, микробы, бактерии, вирусы, культуры клеточных колоний успешно работают по программам, заданным учеными, синтезируя белки, гормоны, ферменты, витамины, необходимые народному хозяйству.

Возможно, наступит такой день, когда закроется последняя аптека. Люди прекратят принимать лекарства, а врачи научатся лечить болезни, используя не фармацевтические средства, а сам организм, его обширные кладовые с огромным запасом чудесных молекул. Фантазия? Пока да, но в ней очень много реального...

Феромоны — гормоны общения

Эндокринная клетка, синтезируя определенный гормон, посылает с ним клетке того или иного органа «руководство к действию». Иными словами, гормоны — это слова и фразы в химическом языке жизни, средство общения различных органов между собой. Но гормоны могут выполнять координирующую роль и в поведении живого существа. Они определяют вза-

имоотношения даже в мире животных, стоящих на эволюционной лестнице ниже млекопитающих, — у птиц, рыб, насекомых.

Такие вещества, которые выделяются особыми клетками у животных, имеют характерную для гормонов пептидную или стероидную структуру и специфически влияют на поведение или физиологическое состояние других представителей того же вида, названы феромонами (от греческого *phero* — несу и *hormao* — привожу в движение, возбуждаю).

Феромоны — это гормоны общения. Они тоже служат химическими почтальонами, передают информацию. Только не от клетки к клетке, а от одних особей к другим. Разнообразие феромонов велико. Существуют половые феромоны, обеспечивающие встречу и узнавание особей разного пола и стимулирующие половое поведение; феромоны тревоги; следовые феромоны; агрегационные феромоны, вызывающие скопления большого числа особей; территориальные феромоны. Наиболее важны феромоны для насекомых. Они играют в их жизни исключительно важную роль, регулируя всю сложную систему иерархии в колонии, активность и характер деятельности различных каст насекомых.

Феромоны даже в минимальных концентрациях обладают чрезвычайно сильным запахом. Улавливая его, животные реагируют определенным образом, что и отражает непосредственную связь между феромонами и гормонами. Если гормон — это замок, запирающий и отпирающий определенную дверь, то феромон — ключ к нему. Особи разных полов по-разному воспринимают запахи, отсюда их неодинаковая реакция на один и тот же феромон. Ученые установили, что мужчины и женщины обладают неодинаковой способностью воспринимать запахи. Так, например, в парфюмерии в качестве фиксатора при приготовлении различных кремов и лосьонов широко

применяется особое вещество — экзальтолид. Физиологи убедительно показали, что женщины его ощущают, а мужчины нет, они вообще не знают, как пахнет это вещество. Но если мужчинам ввести женский половой гормон, они становятся чувствительными к запаху экзальтолида и к другим, ранее неведомым для них веществам. Свидетельством того, что различие в ощущениях запахов определяется именно половыми гормонами, является и тот факт, что девочки до наступления половой зрелости тоже не ощущают запах экзальтолида.

Мужские и женские особи благодаря феромонам и сами пахнут по-разному. Например, специфический запах у пчелиных маток привлекает самцов настолько сильно, что ощущается ими даже на расстоянии нескольких сот метров. Интересно, что феромоны, определяющие этот запах, не только способствуют привлечению самцов, но и заставляют их спариваться с матками. Классический опыт, демонстрирующий это явление, описан во многих учебниках по физиологии. Если смочить кусочек бумаги секретом желез пчелиной матки и подвесить его на уровне полета пчел (примерно на высоте пять метров), то трутни будут стараться спариться с этой мнимой маткой.

Самки шелкопряда выделяют феромон бомбикол. Его название произошло от латинского наименования тутового шелкопряда — *Bombyx mori*. Для его идентификации исследователям пришлось удалить пахучие железы более чем у 300 тысяч самок шелкопряда, и из этих желез путем многоразовых экстракций выделили четыре миллиграмма феромона. Эта поистине гигантская многолетняя работа увенчалась успехом. Ученые показали, что бомбикол — чрезвычайно активный феромон. Достаточно одной миллионной доли пикограмма (а 1 пикограмм равен миллионной доли грамма) феромона, чтобы самец шелкопряда пришел в возбужденное состояние.

Половые феромоны очень быстро нашли широкое применение в сельском хозяйстве. С их помощью удается заманить на ограниченную территорию большое количество вредных насекомых, подлежащих уничтожению, и воздействовать на них определенным специфическим химическим веществом. Использование феромонов значительно повышает эффективность борьбы с вредителями и удешевляет проведение подобных мероприятий. Так, например, достаточно посадить в ловушку одну самку жука-пилильщика (вредителя древесины), чтобы в очень короткий срок там оказалось до 11 тысяч самцов! Чем не пример коварства и любви?!

Способствуя уничтожению вредных насекомых, феромоны оберегают от гибели полезных и безвредных особей, которые, не реагируя на безразличные для них запахи, остаются вне ловушек или зон, подвергаемых химической обработке.

Феромоны играют определяющую роль в возникновении сообществ и организации взаимоотношений между их членами. Особенно это заметно в пчелиных семьях. Феромон гераниол, запах которого неудержимо влечет трутней к матке во время брачного периода, способен предотвращать появление новых маток в улье. Виляющий пчелиный танец, определяющий поведение особей во время сбора цветочного нектара, также реализует свою информацию через выработку феромонов.

Английские ученые К. Бутлер и Дж. Симпсон показали, что пчелиная матка выделяет особое гормональное вещество, которое она передает рабочим пчелам в тот момент, когда они ее кормят. До тех пор, пока этот гормон получают в достаточных количествах все рабочие пчелы, они чувствуют себя спокойно и не выводят новых маток. С увеличением численности пчелиной семьи гормона, выделяемого маткой, не хватает на всех рабочих пчел, и это служит сигна-

лом к разделению рода: старая матка улетает с отделившимся роем, а остальные пчелы начинают кормить личинок «молочком» — смесью секрета своих слюнных желез с медом. При таком способе кормления развивается пчелиная матка. Как только замена произошла, оставшихся подрастающих личинок пчелы прекращают кормить подобным образом и переходят на кормление их пыльцой. При таком варианте кормления из личинок вырастают рабочие пчелы. Р. Каллоу и Н. Джонстон, соотечественники Бутлера и Симпсона, выделили, а затем искусственно синтезировали феромон, выделяемый пчелиной маткой. Его применение в пчеловодстве позволяет регулировать роение пчел и тем самим целенаправленно вмешиваться в жизнедеятельность этих очень полезных представителей животного мира.

Очень активно пользуются химическим гормональным языком муравьи. Их экзокринные железы вырабатывают множество разнообразных феромонов. Так, у красного муравья — соленопсиса, играющего роль вожака в муравьином царстве, открыта железа Дюфура, названная так по имени зоолога, впервые описавшего ее. В ней вырабатывается феромон, который метит путь муравья. Насекомое выпускает его, прижимаясь к земле, и тем самим направляет рабочих муравьев в сторону пищи или к месту строительства нового муравейника. В лабораторных условиях создавали на бумаге искусственные лабиринты, смоченные растворами феромонов, извлеченных у красных муравьев, и рабочие муравьи всегда шли по смоделированному следу. Увеличивая количество феромонов, выделяемых железой Дюфура, можно добиться того, что практически все муравьи, населяющие муравейник, покинут свое жилище и перейдут в то место, где заканчивается след соленопсиса.

Запахи феромонов, синтезируемых муравьями разных видов, существенно отличаются друг от дру-

га. Многочисленные эксперименты показали, что муравьи реагируют только на свои, присущие им вещества. Если перед жилищем муравьев искусственно нанести следы чужого феромона, никакого изменения в укладе их жизни не произойдет.

Кроме следовых феромонов, муравьи вырабатывают еще много разных биологически активных веществ. Среди них — феромон тревоги. Если рабочего муравья, исполняющего роль часового (у муравьев есть и такие обязанности), потревожить, тут же его встревоженное состояние передастся другим сородичам и в течение одной-двух минут вся колония муравьев будет взбудоражена. Причина этого — выделение особых гормональных веществ муравьями-дневальными.

Описанные феромоны — основные для муравьев. Но, кроме них, у этих насекомых вырабатываются вещества, стимулирующие муравьев к другим функциям, например к уходу за своими собратьями, обмену пищей, выкармливанию молоди, сбору отбившихся муравьев и даже к ритуалу обслуживания «царицы» муравейника.

Обоняние — это, по-видимому, единственный способ получения муравьями информации из внешнего мира. Даже за умершим муравьем они продолжают ухаживать, как за живым заболевшим. Поскольку зрение у муравьев фрагментированное, их не смущает неподвижность и скрюченный вид погибших сородичей. Только через два-три дня, когда умерший муравей начинает выделять специальные феромоны, его относят на кладбище. Если на живого муравья нанести «феромон смерти», то его тоже, несмотря на отчаянное сопротивление, выбросят за пределы муравейника. Конечно, будучи живым, он поползет назад, но его опять удалят, и так будет продолжаться до тех пор, пока прошедший дождь не смоет с бедняги мизерные остатки подобного клейма.

Феромоны тревоги выделяют также и рыбы и другие водные животные. Э. Фриш впервые в 1938 году описал реакцию испуга у рыб, а Э. Кульцер и В. Пфейфер в 1957–1962 годах определили, что она вызывается действием специфических гормональных веществ, выделяемых поврежденной кожей раненых особей. Феромоны испуга вырабатываются у рыб в особых колбовидных клетках, имеющихся повсеместно на коже. Если из кожи испуганных рыб выделить экстракт, то подмешивание его в соотношении 1:50 000 в аквариум с другими рыбами вызывает у них соответствующею тревожною реакцию.

Каждое живое существо обладает инстинктом сохранения своего жилища. У животного роль сторожевых служб играют опять-таки феромоны. И действуют они подчас не хуже, чем искусственные запоры. Так, у многих видов оленей и антилоп в предглазничных железах вырабатываются особые вещества, запах которых отпугивает других животных от той территории, где олень потерся мордой о дерево. У барсуков феромоны жилища вырабатываются железами, находящимися у основания туловища. Животные прижимают заднюю часть тела к камням или стволам подрубленных деревьев, и тем самым оставляют свою метку, служащую пограничным столбом их суверенной территории.

Личинки морских желудей — своеобразных представителей ракообразных, проплавав определенное время в воде, должны прикрепиться к камням для того, чтобы, создав «домик со створками», обеспечить развитие взрослых особей. Но как им найти хорошее удобное место? Очень просто. Оказывается, о них позаботились собратья. Предшественники оставляют свой след опять же с помощью феромона. Запах этого вещества личинки не воспринимают. У них нет органов обоняния. Но есть гораздо более сложные анализаторы, «ощупывающие» конфигурацию белко-

вых молекул. Удивительно?! Ни физики, ни химики пока не имеют такого высокочувствительного прибора. Еще один пример роли эндокринных механизмов регуляции в развитии бионики.

Феромоны регулируют общественные связи не только у насекомых и других животных. Даже у человека феромоны служат специфическими настройщиками поведения, зачастую проявляемого бессознательно. Американские гинекологи описали случаи поразительной синхронизации менструального цикла у девушек, живущих в замкнутых сообществах (например, в общежитиях колледжей). Специалисты считают, что в основе этого явления лежит выработка определенных феромонов, взаимно регулирующих физиологические процессы, протекающие в организме женщины.

Изучение феромонов продолжается. Являясь потенциально эффективными средствами управления поведением животных, они уже сегодня используются в народном хозяйстве и принесут еще более ощутимую пользу в животноводстве и других важных отраслях агропромышленного комплекса в будущем.

Чего не знал Дарвин!

Чарлз Дарвин знал многое. Но в тот день 1880 года, когда он со своим сыном Фрэнсисом изучал влияние света на изгибы проростков злака, великий биолог даже не предполагал, что мог бы стать автором еще одного выдающегося открытия: впервые обнаружить гормоны у растений. Правда, в 1880 году биология только вступала в эпоху развития эндокринологии и понятия «гормон» не существовало, поэтому у автора «Происхождения видов» не было теоретических предпосылок для такого суждения.

Опыт Дарвина был прост. У проростков злаковых растений есть колеоптиль — первый зародышевый

лист, который, подобно футляру, защищает почку проростка и первым пробивает почву. Поместив светонепроницаемые цилиндрические стеклянные экраны на колеоптиль, Дарвин с сыном обнаружили, что, хотя воспринимает свет и изгибается под его влиянием только верхушка проростка, точно такой же изгиб возникает в экранированной зоне, расположенной ниже верхушки. Анализируя эти наблюдения, Дарвин в своей книге «О способности растений к движению», опубликованной в 1881 году, высказал предположение (и, как впоследствии оказалось, был совершенно прав) о том, что свет вызывает активизацию какого-то химического фактора, который проходит от верхушки в глубь колеоптиля и вызывает специфический эффект.

Идея великого биолога о «ростковых веществах» дала толчок к проведению многочисленных экспериментов по проверке этого предположения. Они длились много лет, и только в 1928 году датский ботаник Ф. Вент получил убедительные данные об образовании в верхушках колеоптилей злаков биологически активного вещества, способного к диффузии и контролирующего рост нижележащих зон.

Это вещество было названо ауксином (от греческого *auxanomai* — расти) и явилось первым идентифицированным растительным гормоном, открытие которого, по существу, совершило переворот в сельском хозяйстве, поставив его на рельсы химизации.

Если Венту принадлежит честь обнаружения первого гормона растений, то саму концепцию растительных гормонов (фитогормонов) выдвинул в 1927 году советский ученый академик Н. Г. Холодный. Отдавая дань уважения двум известным ученым, концепция гормональной регуляции жизнедеятельности растений именуется в учебниках и руководствах по ботанике теорией Вента—Холодного.

Справедливости ради следует отметить, что хотя ауксины были открыты намного позднее, чем первые

гормоны животных, указания на существование растительных гормонов содержались и в работах конца XIX века. Так, В. Бейеринк в 1888 году связывал развитие листьев у ивы с действием, как он писал, «ростового фермента». Немецкий естествоиспытатель Ф. Фиттинг сообщал в работах 1909–1910 годов об обнаружении им в пыльце орхидеи вещества, вызывающего отцветание цветка. Позднее было установлено, что это — гормон, идентичный ауксину. Изучив химическую природу вещества, ученые убедились в том, что он и по химической структуре соответствует гормональным веществам, являясь производным аминокислоты триптофана, близким по строению к одному из активнейших гормонов — серотонину.

Ауксины, как и другие фитогормоны, вызывают разнообразные физиологические эффекты. Кто из нас не радуется, наблюдая весной, как быстро растут молодые побеги и распускаются почки у деревьев? Это «дело рук» ауксина. Мягкое падение листьев осенью тоже зависит от ауксина — он застилает землю красно-желтым ковром листвы.

Функциональные свойства ауксина нашли широкое применение не только в сельском хозяйство, но и в... военном деле. США в ходе агрессии во Вьетнаме использовали синтетический ауксин, который вызывал преждевременное опадение листвы, что, естественно, затрудняло маскировку сил освобождения. Искусственные аналоги ауксина используются в садоводстве и огородничестве для борьбы с сорняками, для ускорения созревания плодов и ягод. Рациональное применение ауксинов способствует получению стабильных урожаев из года в год, повышает сахаристость таких фруктов, как ананасы и виноград.

С помощью ауксинов была решена проблема приживаемости черенков айвы в Афганистане. Из-за особенностей почвы там плохо укоренялись саженцы. Обработка их ауксином способствовала быстрому и

сильному росту корней, благодаря чему теперь эти фруктовые деревья нормально растут и плодоносят.

Известно, что в науке большое значение для обнаружения новых фактов имеет объект исследования. Так было и в истории с растительными гормонами. В то время как в Европе обнаружили ауксины в злаковых растениях, в Японии, работая с рисом, сумели открыть другой класс фитогормонов — гиббереллины. Своим названием они обязаны грибу, именуемому *Gibberella*, который достаточно часто поражает растения риса. Больные растения усиленно растут, стеблям их недостает жесткости и упругости, и поэтому длинные всходы теряют вертикальное положение и полегают. Японцы называют их «баканэ» — бешеные всходы. В течение нескольких веков причина этой таинственной болезни оставалась неясной. В 1912 году японский ботаник Т. Савада предположил, что в этом повинно какое-то вещество, выделяемое грибом-паразитом. В 1926 году его ученик С. Куросава подтвердил правильность взглядов своего учителя, доказав, что обработка здоровых растений экстрактом гиббереллы вызывает симптом баканэ.

Выделив и очистив в 1938 году два соединения, вызывающие поражения риса, и назвав их гиббереллинами А и В, ученые стали искать подобные вещества в высших растениях, не поражаемых этим грибом. Поиски увенчались успехом. Природные гиббереллины были обнаружены сначала в незрелых семенах и плодах. Сейчас известно уже более 50 гиббереллинов, идентифицированных в растениях.

Гиббереллины, как и другие гормоны, способны творить чудеса. Карликовые культуры кукурузы они превращают в гигантов. Кустовую фасоль делают вьющейся. Придают стреловидную форму листьям хризантем, что значительно повышает их ценность на цветочном рынке. В сельском хозяйстве эти гормоны используются для улучшения прорастания се-

мян, ускорения цветения и усиления плодоношения фруктовых деревьев.

Заманчивые и не совсем обычные перспективы в разведении овощей и фруктов открываются в связи с обнаружением еще одного класса растительных гормонов — цитокининов, которые получили свое название из-за присущего им свойства стимулировать цитокинез — клеточное деление. Их открыл в 20-х годах нашего столетия немецкий ботаник Г. Габерландт. Ему же принадлежит идея, казавшаяся раньше, мягко говоря, нелепой, но впоследствии нашедшая совершенно блестящее подтверждение. Габерландт предложил выращивать изолированные растительные ткани на искусственных питательных средах. Понадобилось несколько десятилетий, прежде чем были разработаны подходящие среды, установлены компоненты, которые они должны были содержать, но дальше чем культивирование отдельных растительных клеток дело не шло. Не шло до тех пор, пока не попробовали добавить в питательные среды ауксин и цитокинины. Результат оказался поразительным. В короткий срок были получены оптимальные соотношения ауксина и цитокининов, так что стало возможным практически неограниченно долго не только культивировать растительные ткани разного происхождения на синтетических средах, но и выращивать на них отдельные растения. Наверное, в этот момент многие читатели вспомнят один из сюжетов программы «Время», где говорилось о том, как японские селекционеры выращивали помидоры на синтетической губке, пропитанной и орошаемой составом, секрет которого не раскрывался.

Конечно, мы не можем знать всех компонентов этого состава, но в том, что в него входят ауксин и цитокинины, сомневаться не приходится.

Цитокинины не могут функционировать без ауксина. Они без него беспомощны, как слепые котята

без кошки. А в присутствии ауксина они показывают разные фокусы. Например, если пожелтевшие листья опрыскивать водным раствором цитокинина, они молодеют — восстанавливают свой зеленый цвет, становятся упругими и жизнеспособными. Быстрое увядание срезанных цветов объясняется прекращением притока цитокининов из корня. Если в воду добавить синтетический цитокинин, цветы будут стоять свежими намного дольше.

В тканях растений обнаружен еще один гормон — абсцизовая кислота. Она участвует в регуляции роста и старения растений. Специфический эффект действия абсцизовой кислоты — он служит биологическим тестом для ее обнаружения в тканях, — закрытие устьицев листьев. Недавно французские биохимики обнаружили абсцизовую кислоту в головном мозге свиней и крыс. При введении экстракта абсцизовой кислоты из мозга животных в растения происходило закрытие устьицев листьев. Роль растительного гормона в центральной нервной системе животных пока неясна. Отсутствие параллелей между концентрацией абсцизовой кислоты в ткани мозга и характером пищи, потребляемой животными, свидетельствует о том, что этот гормон синтезируется в организме свиней и крыс, а не поступает с растительной пищей.

Заканчивая рассказ о фитогормонах, хочется еще раз подчеркнуть, что тезис натуралистов: «В природе все едино» — приобретает с каждым днем все большее и большее подтверждение.

Глава 8
НЕПОХОЖИЕ БРАТЬЯ

Каждый период в истории науки связан с определенными, присущими своему времени методическими приемами. Так и в эндокринологии. В конце XIX — начале XX века ученые очень энергично занимались поиском биологически активных веществ в водных или спиртовых экстрактах различных органов. Процедура поисков была по сегодняшним понятиям весьма примитивна: тот или иной орган измельчался до состояния гомогенной кашицы, к ней добавляли воду или спирт, а затем отфильтрованный экстракт вводили другим животным и наблюдали, какое физиологическое действие он на них окажет. Справедливости ради надо отметить, что эти эксперименты сыграли значительную роль в развитии эндокринологии. Именно так были открыты многие гормоны.

Удивительные явления

Ученые исследовали самые разные органы: почки, селезенку, печень, легкие, надпочечники. Постепенно очередь дошла и до предстательной железы (простаты) — органа, играющего очень важную роль в осуществлении нормальной деятельности мужского полового аппарата. В ней вырабатывается особый секрет, способствующий подвижности сперматозоидов. Без него они теряют свою активность и не способны оплодотворить яйцеклетку.

При исследовании экстрактов из простаты различных животных и человека обнаружилось, что в них содержится какое-то вещество, способное понижать артериальное давление. Первое сообщение об этом было сделано в 1906 году, и примерно в то же время

(в 1910 году) австрийский гинеколог Б. Шик описал удивительное явление, которое, как это, к сожалению, бывает, не приняли всерьез. Оно было заново переоткрыто только в 1957 году. Но не будем забегать вперед. Что же обнаружил Шик? Действительно, установленный им факт отдавал мистицизмом: венский врач сообщал, что во время менструаций у женщин в поту, выделяемом на ладонях, появляется вещество, от которого... быстро вянут розы. Это вещество Шик назвал менструальным ядом. Стремясь убедить недоверчивых коллег, он собрал и описал разрозненные сведения о таких, казалось бы, нелепых вещах, как, например, предотвращение женщиной в период менструации брожения вина и теста, или о том, что в менструальной крови обнаруживается вещество, оказывающее токсическое действие на цветы примулы. Эту серию наблюдений он опубликовал в известных научных журналах под общим названием «Фитофармакологическое изучение менструального токсина».

Однако, как мы уже отмечали, наблюдения Шика не были приняты с должным вниманием. Их оценили только в 1957 году, когда английский физиолог В. Пиклес, вооруженный современными аналитическими методами, не только подтвердил данные Шика, но и химически идентифицировал «менструальные токсины». Они оказались уже известными к тому времени простагландинами — чрезвычайно активными биологическими веществами, которые впервые были обнаружены в простате (отсюда их название).

История обнаружения простагландинов в предстательной железе развивалась непросто. Первый этап ее случаен, он не планировался заранее и представляет собой уже неоднократно описанный пример того, как, нацелившись на одно, ученый в ходе экспериментов может получить данные, которые впоследствии приведут к качественно новому открытию.

В 1931 году шведские биохимики У. Эйлер и Дж. Гаддэм открыли существование в слизистой оболочке кишечника неизвестной ранее белковой гормональной субстанции, которую они назвали веществом Р. Оно снижало артериальное давление и стимулировало сокращение кишечника. Будучи знакомым с работами о том, что в простате и семенной жидкости человека и животных присутствует какое-то биологически активное вещество, способное понижать артериальное давление и вызывать сокращения матки, Эйлер предположил, что им является вещество Р. Предприняв специальные исследования, шведский ученый установил, что неизвестный гормон в половых органах не может быть веществом Р, поскольку активный субстрат экстрактов простаты и семенных пузырьков в модельных химических экспериментах вел себя не как белок, а как жирорастворимая кислота.

Эйлер назвал этот гормон «простагландином», разработал надежные способы его очистки от других биологически активных субстанций и передал все материалы для дальнейшей работы своему ученику — молодому сотруднику Каролинского университета в Стокгольме С. Бергстрему.

Бергстрем оправдал надежды своего учителя. В 1936 году он начал второй этап работ по разгадке тайн простагландинов, этап трудный, многолетний, прерванный войной, но, в конце концов, увенчавшийся успехом. Бергстрем со своими сотрудниками сумел получить простагландины в кристаллическом виде, определил химическую структуру 13 из них и провел первые испытания, показавшие, что даже в дозах, составляющих миллионные доли грамма, эти вещества оказывают сильное разнообразное воздействие практически на все органы и функции организма.

Так были открыты новые гормоны. И опять научный мир по достоинству оценил успех эндокриноло-

гов. Высоким признанием ценности открытия Бергстрема для биологии и медицины явилось присуждение ему в 1982 году Нобелевской премии.

Жиры тоже нужны

Братья чаще всего похожи друг на друга. Однако встречаются и противоположности. Многое зависит от социальной среды, которая окружает человека с самого детства. Она во многом формирует его сознание, темперамент, привычки. Это среди людей. В мире химических веществ нередко можно наблюдать, когда сходные по строению вещества ведут себя совершенно по-разному, проявляют антагонистические свойства, дают различный биологический эффект. Ученым зачастую бывает нелегко обнаружить причину этих различий, но природа мудра, создавая непохожих братьев, она пытается защитить организм от всякого неполадок в его напряженной работе.

Простагландины как раз и служат примером непохожих братьев. Родителями их являются ненасыщенные жирные кислоты, которые поступают в организм с растительными маслами. Животные жиры в отличие от растительных содержат очень мало ненасыщенных жирных кислот. Не вдаваясь в подробности химических аспектов липидологии — науки о жирах, отметим только два важных момента: первое — в организме животных, кроме рыб, ненасыщенные жирные кислоты не образуются, они поступают только извне с пищевыми продуктами; второе — простагландины в организме образуются исключительно из ненасыщенных жирных кислот.

Ненасыщенные жирные кислоты, кстати, называют еще эссенциальными, то есть жизненно необходимыми. Ранее были установлены их важные функции, связанные с регуляцией процесса свертывания кро-

ви, осуществления защитных реакций организма. Теперь ученые поняли, что их биологическое значение связано с синтезом простагландинов.

Если исключить из рациона продукты, богатые ненасыщенными жирными кислотами, организм лишится простагландинов. Готовые простагландины в организм не поступают. Во-первых, потому что в нашей пище их практически нет, во-вторых, даже если представить себе такую фантастическую ситуацию, что мы сможем питаться, например, горгониевыми кораллами — (это морские животные, которые обитают на дне Карибского моря и характеризуются высоким, до 0,2 процента от общей массы, содержанием простагландинов), то и тогда, попадая в организм, простагландины очень быстро перейдут из кишечника в кровь, где тут же будут инактивированы. Простагландины синтезируются в клетках только по мере необходимости, после этого они сразу же разрушаются. В тканях простагландины не накапливаются и с кровью не разносятся.

Различных типов простагландинов много. Практически они могут образовываться из любых ненасыщенных жирных кислот, которых тоже существует в избытке. Но основным источником активных простагландинов является арахидоновая кислота. Из нее образуются два основных типа простагландинов: Е и F, из них, в свою очередь, синтезируются последующие простагландины — E_1, F_1, E_2, F_2 из этих — А и В. Всего известно 14 типов простагландинов, и у каждого из них свои, не похожие друг на друга свойства, свои точки приложения, свой вклад в биологические процессы.

Мастера на все руки

Что же делают простагландины? Они усиливают силу сердечных сокращений, улучшают ритм деятельнос-

ти сердца, увеличивают выброс крови, понижают и повышают артериальное давление, увеличивают и уменьшают кровоток во многих органах, снижают секрецию в желудке, стимулируют рвоту, расслабляют и сокращают мышцы бронхов, усиливают тромбообразование, повышают силу сокращений матки при беременности, стимулируют роды, способствуют оплодотворению яйцеклетки сперматозоидами. Простагландины вызывают лихорадку, пульсирующую головную боль, изменяют терморегуляцию. В перечислении свойств простагландинов заметна полярность их биологических эффектов. Они зависят от типа простагландина, и этот факт является отражением того же принципа антагонистической регуляции функций, о котором говорилось выше.

Мало того, что сами простагландины, будучи ближайшими родственниками, не похожи друг на друга, они имеют еще и сводных братьев, рожденных от общей матери. Их назвали простациклинами и тромбоксанами. Простациклины и тромбоксаны, образующиеся также из арахидоновой кислоты, не далеко ушли от своих родственников — они тоже не дружат между собой, проявляя совершенно противоположные свойства. Простациклины препятствуют образованию тромбов, тромбоксаны — наоборот, активно способствуют этому.

Как видите, необычная способность обнаружилась у арахидоновой кислоты: она может быть «матерью» для трех разных «детей» — простагландинов, простациклинов и тромбоксанов. От чего же зависит выбор пути ее превращений? Оказывается, от места жительства, от того органа, в котором она находится. Простагландины образуются в основном в половых органах, простациклины — в легких, сосудистой стенке, тромбоксаны — только в тромбоцитах. Основным поставщиком (более 90 процентов) простациклинов являются легкие, из которых они постоянно поступа-

ют в кровь, предупреждая образование тромбов и резкое повышение артериального давления. После того, как в 1976–1977 годах английские ученые С. Монкада, Дж. Вейн, С. Бантинг и работавший вместе с ними польский исследователь Р. Григлевский открыли простациклины, легкие стали рассматривать как орган, выполняющий эндокринную функцию.

Тромбоксаны, обнаруженные на год раньше группой шведских биохимиков во главе с Б. Самуэлссоном, синтезируются в тромбоцитах в самом начале тромбообразования, развитие которого после их синтеза резко ускоряется. Обнаруженный механизм антагонистической регуляции формирования тромбов побудил многих фармакологов направить свои усилия на поиск лекарственных средств, оказывающих влияние на синтез простациклинов и тромбоксанов, — с целью предотвращения внутрисосудистого свертывания крови, последствия которого могут иметь трагический характер.

Тромбоз сосудов очень часто развивается на почве атеросклероза и может привести к инфаркту миокарда, мозговому инсульту и тяжелым поражениям внутренних органов. Изучая механизм образования тромбов при атеросклеротическом поражении сосудов, ученые установили, что в пораженной сосудистой стенке вырабатывается гораздо меньше простациклина. Это нарушает паритет в пользу тромбоксана. Печальным результатом победы является тромбоз сосудов. Как же помочь простациклину одержать верх над тромбоксаном в этой борьбе?

Ответ не так прост, как кажется. Поскольку и простациклин, и тромбоксан образуются из единого предшественника — арахидоновой кислоты, воздействие на нее ни к чему не приведет. Так что прямые боевые наступательные действия здесь не подходят. А вот обмануть противника можно. Как? Так же, как это принято в разведке — внедрить своего агента, заменив

им врага в его же штабе. И поможет в этом диета. Если больной будет питаться продуктами, содержащими вместо арахидоновой кислоты линолевую, то из нее в организме образуются другие простациклин и тромбоксан, отличные от производных арахидоновой кислоты: простациклин будет активным, тромбоксан — нет.

Подтверждением тому служат наблюдения над эскимосами и датчанами. В силу национальных особенностей у эскимосов Гренландии в крови высоко содержание эйкозопентаеновой кислоты, являющейся последовательным звеном в цепи образования простагландинов из линолевой кислоты. А арахидоновой кислоты у них очень мало. Так вот, атеросклероз у эскимосов практически не встречается, инфаркт миокарда — большая редкость. У жителей Дании — наоборот, количество эйкозопентаеновой кислоты в крови незначительно, а арахидоновой очень много. Атеросклероз в Дании — национальное бедствие, и довольно высока частота возникновения инфаркта миокарда, приводящего нередко к смертельному исходу.

Простациклин, как выяснилось, вообще является для сердечно-сосудистой системы верным союзником. Например, было установлено, что он даже в таких небольших дозах, как 1×10^{-7} грамма способен значительно повысить кровоток в сердечной мышце и тем самым свести на нет риск возникновения инфаркта миокарда. Ученые из Германии под руководством профессора В. Ферстера обнаружили, что простациклин и простагландины в тысячу раз более эффективны для предупреждения и устранения нарушений ритма сердца, чем другие лекарственные препараты — они показали, что простациклин в дозах 10 мкг/мл и меньше повышает сократимость миокарда в два раза.

Результаты этих исследований имеют большое прикладное значение. В кардиологическом научном

центре РАМН под руководством академика Е. Чазова впервые была установлена строгая зависимость между адаптацией сердца к перегрузкам и образованием в нем простагландинов. В нормальных условиях параллельно с возрастанием нагрузки на сердце в нем повышается уровень синтеза простагландинов — они помогают миокарду в экстремальных условиях справиться с возникшими трудностями. Кроме того, было показано, что с помощью простагландина E_1 в ряде случаев можно предотвратить или значительно уменьшить поражение сердечной мышцы при инфаркте миокарда.

Кардиологические больные всегда носят в кармане нитроглицерин. Действительно, пока этот препарат — одно из самых эффективных средств для быстрого снятия приступов коронарной недостаточности. Группа российских ученых во главе с академиком РАМН А. Вальдманом впервые установила, что нитроглицерин расширяет сосуды сердца за счет усиления синтеза простагландинов.

В разных странах ученые, занимающиеся кардиологическими аспектами изучения простагландинов, настойчиво продолжают исследования. Их уверенность в том, что, в конце концов, с помощью этих гормонов они сумеют разработать эффективные методы предупреждения и лечения инфаркта миокарда вполне основательна.

Сладкие муки родов

Рождение ребенка — счастье для матери. Чувство материнства — особое, ни с чем не сравнимое, оно облагораживает и душу, и характер, и облик женщины. Именно оно дает нежным, слабым по своей природе женщинам огромную силу духа и воли, чтобы пройти через все испытания в течение девяти месяцев беременности и через их апофеоз — роды. Пройти, что-

бы с болью, в «сладких муках» дать жизнь своему продолжению, своей плоти и крови — маленькому человечку, открыть ему дорогу в этот мир.

Наверное, есть какая-то необъяснимая мудрость в том, что природа сделала путь, который должна пройти женщина, если она хочет стать матерью, таким непростым и тяжелым. И все-таки врачи считают, что природу стоит немного поправить — они стремятся найти эффективные средства регуляции рождаемости, ищут способы ослабить интенсивность болей при родах, ускорить их, если они затягиваются.

Существует много различных методов родовспоможения и способов регуляции оплодотворения яйцеклетки. Однако их эффективность еще недостаточно высока. С открытием простагландинов у акушеров и гинекологов появились новые надежды найти союзников среди этих чрезвычайно активных веществ. Оптимизм врачей основывался на данных о том, что большая часть простагландинов синтезируется в половых органах и способна стимулировать сокращения матки, а также создавать благоприятные условия для оплодотворения яйцеклетки. Определенным подтверждением тому стали результаты исследований по изучению содержания простагландинов в крови и околоплодной жидкости беременных женщин. Было установлено, что количество простагландинов возрастает при выкидышах и уменьшается при ослаблении сократительной деятельности матки во время родов.

Необходимость подобных работ представлялась настолько актуальной, что Всемирная организация здравоохранения под своей эгидой проводила и финансировала работу интернационального коллектива высококвалифицированных специалистов из разных стран мира.

Наиболее интересные результаты были получены четырьмя группами исследователей под руководством академика РАМН Л. Персианинова (Россия),

М. Бигдемана (Швеция), М. Эмбри (Англия) и С. Карима (Уганда).

Еще в 1930 году французские исследователи М. Курзрок и Ф. Либ обнаружили, что семенная жидкость оказывает на матку двоякое действие: стимулирующее и расслабляющее. Позднее удалось установить, что эти эффекты связаны с наличием в жидкости простагландинов F и E. Первые возбуждают матку и провоцируют ее сокращения, вторые обладают противоположным свойством.

Дальнейшие эксперименты позволили уточнить влияние этих гормонов. Оказалось, что многое зависит и от самого органа: беременная матка реагирует на простагландины по-иному, чем небеременная. Акушеры давно заметили, что возбудимость матки нарастает с каждым днем приближения родов. И чем сильнее выражена сократимость матки, тем меньшая доза простагландинов влияет на этот процесс. Врачей особенно заинтересовало стимулирующее действие простагландинов в ранние сроки беременности в случае, когда возникает необходимость прервать ее, а средства, способные заставить матку сокращаться и тем самым изгнать плод, не действуют.

Проблема разработки эффективных лекарственных методов прерывания беременности не теряет своей актуальности. Во-первых, потому, что в ряде стран существует серьезная угроза перенаселения, во-вторых, в силу различных социальных причин женщины часто не хотят (а иногда и не могут) вынашивать ребенка, в-третьих, достаточно высока пока еще смертность женщин от различных осложнений аборта при его нелегальном выполнении.

Информационный бюллетень «Прерывание беременности», который издается университетом Дж. Гопкинса в Балтиморе (США), сообщает, что главной причиной смерти женщин развивающихся стран в детородном возрасте являются нелегальные аборты, которых

ежегодно производят от 15 до 25 миллионов. В 65 странах Азии, Африки и Латинской Америки около 84 тысяч женщин в год погибает от неквалифицированно проведенного аборта. Вот почему получение средств, способных прервать беременность терапевтическим путем без возникновения каких-либо осложнений имело бы огромные положительные медицинские и социальные последствия.

Казалось, простагландины в силу своих свойств способны творить чудеса: по желанию врача или стимулировать сокращения матки и тем самым мешать имплантации яйцеклетки, или, наоборот, расслаблять ее и способствовать развитию плода. Однако препятствия поджидали ученых и на этом пути. Основные трудности связаны с процессом доставки. Введение простагландинов в кровь или в желудочно-кишечный тракт приводит к быстрому разрушению их, и до своей основной цели — матки — доходит очень незначительная часть этих веществ, так что они не способны повлиять на развитие плодного яйца.

Повышение дозы простагландинов до того уровня, который мог бы оказаться эффективным, вызывает серьезные осложнения — сильную головную боль, рвоту, понос. Так что, возникшие препятствия преодолеть нельзя? Поначалу казалось — да. Однако в непреклонной защите наметилась брешь: было показано, что, точно подобрав дозы простагландина E_2 и правильно установив сроки введения его в организм женщины, можно в 97–98 процентах случаев получить желаемый эффект.

Любопытный прием использования простагландинов предложил С. Карим из Уганды — вводить гормоны в околоплодную жидкость. При этом через сутки начинаются роды. Неудобство метода заключается в том, что продолжительность действия простагландинов не очень велика и инъекции приходится повторять. Используя свойство простагландинов оказывать

и противоположное действие на матку, ученые пытаются с их помощью лечить некоторые формы бесплодия и привычных выкидышей.

Исследования ширятся год от года. Ученые разрабатывают способы предупреждения различных осложнений, вызываемых простагландинами, определения оптимальных доз и путей их введения в организм. Кроме того, со всей остротой встает проблема, решение которой устранит многие препятствия на пути внедрения «непохожих братьев» в широкую лечебную практику. Речь идет о создании эффективных искусственных простагландинов и их аналогов.

Поиски и находки

Где же достать простагландины? В аптеках их пока не продают. Количеств, которые поступают в организм с ненасыщенными жирными кислотами, достаточно для здорового организма, но ведь мы ведем речь о тех состояниях, когда простагландинов требуется больше. Выделение естественных простагландинов из органов домашних животных не может решить проблемы: для получения нескольких миллиграммов этих чудодейственных веществ необходимо переработать тонны везикулярных желез баранов, да и сам процесс очистки настолько трудоемкий и многостадийный, что для осуществления такого мероприятия надо затратить баснословно большие суммы денег. Эти обстоятельства заставляют ученых искать более рациональные способы получения простагландинов и их аналогов.

Работы ведутся в двух направлениях: искусственное получение простагландинов и наработка естественных простагландинов биотехнологическим путем. Оба пути трудные, тернистые, пройти их оказалось не так просто, но первые вехи уже позади, и если

спасительная гавань — конец пути — еще не близко, то, по крайней мере, свет маяка уже заметен.

Химическое строение простагландинов установлено. Стало понятно, что материалом для их образования являются ненасыщенные жирные кислоты. Искусственно синтезировать простагландины оказалось весьма сложно, хотя строение их, казалось бы, довольно простое — они состоят только из атомов углерода, водорода и кислорода. Но вот замкнуть все это в соответствующую цепь в лабораторных условиях химикам удавалось с трудом. Число исследователей и лабораторий, пытавшихся осуществить искусственный синтез простагландинов, очень велико. Но только немногим «счастливчикам» улыбнулась удача. Это — Е. Кори и Дж. Пайк (США), Б. Самуелссон и С. Бергстрем (Швеция), Д. ван Дорн (Нидерланды).

Естественные простагландины получить непросто. Основная причина, как уже отмечалось, — очень большой расход первичного сырья и, по сравнению с этим, — практически ничтожный выход активных гормонов. Напрашивался вопрос: а нельзя ли подобрать такие условия, при которых можно было бы осуществлять биосинтез простагландинов из ненасыщенных жирных кислот вне организма? Ученые понимали: ненасыщенные жирные кислоты можно найти в природе в избытке, но что нужно еще? Ответ лежал на поверхности — конечно, ферменты — особые вещества, стимулирующие биологические процессы. Без ферментов невозможен ни один биосинтетический процесс, причем ферменты обязательно должны быть строго конкретными, специфическими для получения тех или иных продуктов. В истории с простагландинами эти ферменты должны строго соответствовать тем, которые содержатся в везикулярных железах — органах, вырабатывающих наибольшее количество простагландинов. Но если ненасыщенные

жирные кислоты находятся в растительных продуктах в достаточно больших количествах, то ферментов синтеза простагландинов ни искусственных, ни естественных очищенных нет.

Что же делать? И тогда Д. ван Дорн в Голландии и С. Бергстрем в Швеции одновременно, но независимо друг от друга пришли к одной остроумной мысли — сделать своеобразный «котел» и запустить в него ненасыщенные жирные кислоты и измельченную ткань везикулярных желез животных. Ученые предположили: а вдруг ферменты, находящиеся в тканях, высвободившиеся при измельчении, вступят в контакт с ненасыщенными жирными кислотами и начнут производить простагландины? Сказано — сделано. И «котел» не подвел. Простагландины получались там быстро и четко. Подсыпай продукты... и дело идет. В 1964 году эти авторы сообщили специалистам о новом довольно простом способе получения простагландинов. Следует специально отметить, что при таком методе необходимо в сотни раз меньше везикулярных желез животных, чем при получении гормонов непосредственно из них.

Несмотря на то что в настоящее время практически решен вопрос о наработке простагландинов в достаточном количестве для исследовательских и лечебных целей, их применение в клинике еще представлено очень скромно. Объяснить это отчасти можно тем, что, казалось бы, наоборот, должно обеспечивать простагландинам широкое использование в медицине — их очень разнообразной и подчас трудно управляемой биологической активностью. При их целенаправленном применении возникает опасность побочных эффектов. Поэтому со всей остротой встает вопрос о создании простагландинов с модифицированными свойствами. Иными словами, нужно научиться получать такие вещества, у которых сохранялись бы полезные свойства и устранялись нежелательные.

В этом направлении ученые уже достигли первых успехов. Ими, например, могут гордиться сотрудники лаборатории химии липидов Института биоорганической химии имени М. М. Шемякина РАН СССР, которые располагают несколькими типами простагландинов, оказывающих вполне определенное действие: абортивное, противосвертывающее, антиастматическое. Такие «измененные» гормоны получают при замене групп в кольце простагландинов. Например, замена 15-гидроксильной группы на атом фтора существенно меняет свойства простагландина — он гораздо более эффективно позволяет при необходимости прервать беременность или стимулировать роды. Если «хвост» простагландина $C_{15}H_{17}$ заменить ароматической группировкой, то полученное соединение окажется в сотни раз более активным при рассасывании в яичнике желтого тела, выделяющего половой гормон — прогестерон. Такие препараты крайне необходимы акушерам-гинекологам и уже выпускаются промышленностью под названиями «эквимат» и «экструмат».

Наш рассказ о непохожих братьях — простагландинах, одних из многочисленных героев исследований современной биологии и медицины, не окончен — впереди большая работа. Но нам кажется, работа эта должна завершиться счастливо, и простагландины будут помогать врачам бороться с самыми различными болезнями.

Глава 9
КАТАЛОГ ДЕЗОДОРО

В крупных музеях, помимо каталога экспонатов, находящихся в залах и запасниках, обязательно имеется каталог Дезодоро — особый перечень отсутствующих ценностей. Да, именно отсутствующих, но необходимых музею для полноты его коллекции. В этом каталоге искусствоведы перечисляют сокровища, находящиеся в других собраниях, и те, которые не обнаружены, но известно, что они были созданы в свое время. Разбросанность экспонатов по разным коллекциям не дает порою представления о творчестве того или иного мастера, об искусстве и культуре определенных исторических периодов.

Собранные в одном месте, они позволили бы всесторонне оценить вклад деятелей искусства и их эпохи в общую сокровищницу человеческой культуры.

В науке каталоги Дезодоро не составляются, хотя специалисты в каждой отрасли знания прекрасно осведомлены о том, что еще не познано, и так же, как музейные работники, стремятся своими исследованиями «заполнить» пустующие места.

На страницах этой книги рассказано о том, что эндокринологи уже знают. В нашем «музее гормонов» мы познакомили читателя с множеством удивительных явлений. Во время экскурсии по царству чудесных молекул мы пытались создать стройное представление о мире биологических регуляторов жизненных процессов. У нас в коллекции немало экспонатов, но и многого еще не хватает.

Кое-что в последние годы ученым удалось обнаружить, к чему-то есть определенные предпосылки, а некоторые идеи остаются пока фантазией. Но фантазией реальной, основанной на имеющихся знаниях,

пока не воплощенной в конкретные результаты из-за методических трудностей или из-за невозможности решения частных вопросов, но это — дело времени... Разве мало мы знаем примеров, когда то, что раньше казалось волшебной сказкой, становилось реальностью? Мечтали о пересадке органов, вживлении искусственного хрусталика, сердечных стимуляторов. Теперь все это делают на практике.

Давайте попробуем составить небольшой каталог Дезодоро для нашего «музея эндокринологии». Каталог самых основных ценностей, наличие которых в нашем собрании сделало бы его более полным, а значит, более полезным человеку.

Картотека гормонов

Гормонов обнаружено много. Клеток, производящих их, еще больше. Это неудивительно, потому что один и тот же гормон может синтезироваться в различных клетках. Может быть, пора остановиться? Но выглядит ли «погоня» за открытием новых веществ и источников их выработки самоцелью, жаждой простого накопления фактов без их серьезного анализа?

Нет, не выглядит. Изучая разнообразие регуляторных молекул, ученые глубже понимают и оценивают процессы адаптации организма к различным воздействиям, углубляют свои представления о механизмах возникновения и развития заболеваний, расширяют поиски эффективных средств и методов их диагностики и лечения. Несмотря на то что в поисках гормонов участвуют, как принято говорить у военных, «крупные силы и средства», в картотеке этих веществ есть незаполненные карточки. По косвенным данным ученые предполагают их существование, но прямых доказательств или еще мало, или пока нет совсем.

Среди недавно открытых гормонов — предсердный натрийуретический фактор (ПНФ). Мы рассказыва-

ли о нем. Его открытие — как раз пример того, что непременно должно было произойти. Сложнейший механизм саморегуляции деятельности сердца обязательно должен был базироваться на каких-то местных эндокринных источниках выработки биологически активных веществ. ПНФ был первым обнаруженным гормоном сердца. Но его физиологические свойства не объясняют всех сторон деятельности «вечного насоса». Наверняка в сердце должны существовать дополнительные источники синтеза гормонов. Их надо искать. Это предположение подтверждается. Недавно независимо друг от друга группы исследователей в разных странах сообщили об обнаружении еще одного активного вещества, вырабатываемого особыми секреторными клетками предсердий. Его назвали аурекулин (от латинского *auriculum* — предсердие). Он снижает артериальное давление и расширяет сосуды. Не исключено, что при детальном анализе это окажется все тот же ПНФ. Но не стоит гадать раньше времени. Специалисты продолжают детально изучать этот гормон.

Проведенные в нашей лаборатории гистохимические исследования показали, что в стенке предсердий имеются также клетки, продуцирующие мелатонин, норадреналин и эндорфины. Базируясь на этих данных, профессор И. Денисов доказал, что изменение функционального состояния данных клеток играет ведущую роль в изменении частоты сердечных сокращений при электрической стимуляции нерва каротидного синуса, применяемой для лечения стенокардии.

Идентификация новых сердечных гормонов — не журавль в небе, а скорее — синица, которая пытается вырваться из руки. Надо разобраться в ее повадках и приручить. Она, как сказочная птица Феникс, может ознаменовать ренессанс сердца, его возрождение! Может быть, именно гормоны будут теми вол-

шебными молекулами, дружба с которыми поможет предотвратить всякие сердечные невзгоды?

Кровь всегда привлекала пристальное внимание ученых. И это понятно. Без нее невозможна человеческая жизнь. Накопленные знания о крови разнообразны. Существует специальная наука — гематология, изучающая различные аспекты структурно-функциональной организации составных компонентов крови. Здесь не обошлось без открытий, которые поначалу казались специалистам неправдоподобными: в эритроцитах — красных кровяных тельцах — был обнаружен инсулин, а в тромбоцитах — серотонин. Исследователи схватились за голову. Как это может быть? Ведь эритроциты и тромбоциты — неэндокринные клетки. Откуда там такие вещества? И, не проведя детального анализа, многие гематологи поспешили заявить о том, что гормоны, находящиеся в плазме крови, накапливаются в клетках, то есть захватываются эритроцитами и тромбоцитами из жидкой части крови.

Подобная оценка обнаруженного явления вряд ли может удовлетворить пытливого наблюдателя, и ученые продолжали искать объяснение этому факту. Они рассуждали: «Почему же эритроциты накапливают только инсулин, а тромбоциты — серотонин? А другие гормоны почему они не адсорбируют? И почему другие клетки крови не "общаются" с гормонами?» Таких «почему» можно было задать больше, чем любой малыш задает своим родителям.

Многолетние исследования, проведенные с помощью радиоактивных меченых гормонов, их предшественников и метаболитов, показали, что серотонин и инсулин не накапливаются, а синтезируются в тромбоцитах и эритроцитах. Для чего? Это предстоит выяснить.

Результаты описанных исследований позволили предположить, что и другие клетки крови способны

продуцировать гормоны. Анализируя электронно-микроскопические картины строения различных форменных элементов крови, мы обратили внимание на сходство специфических секреторных гранул эозинофильных и базофильных лейкоцитов с эндокринными гранулами, расположенными в гормонопродуцирующих клетках. Природа гранул в лейкоцитах до сих пор служит предметом дискуссий и не изучалась с позиции их возможного гормонального происхождения.

В нашей лаборатории получены первые данные о том, что в гранулах эозинофильных лейкоцитов продуцируются серотонин и мелатонин. Продолжаются поиски других биологических регуляторов в указанных клетках. Мы уверены, что они там есть. Результаты этих работ представляются нам чрезвычайно интересными и многообещающими, потому что многочисленные литературные данные свидетельствуют о выраженном повышении количества и активности эозинофилов при различных патологических процессах — опухолевом росте, воспалении, радиационном поражении, инфекционных заболеваниях, аллергии. При таких состояниях в пораженных органах вокруг патологического очага отмечается бурная инфильтрация эозинофилами, количество которых возрастает в десятки раз. Они буквально оккупируют все подступы к месту наибольшей выраженности процесса (центр опухоли, фокус воспаления) и, как при охоте на волка, красными флажками ограничивают передвижение врага. Такое сравнение тем более близко к истине, что эозинофилы на гистологических препаратах окрашиваются в красный цвет.

Идентификация высокоактивных химических продуктов в эозинофильных лейкоцитах заставляет по-новому оценить их роль и значение в организме. Разнообразие секреторных гранул эозинофилов говорит о наличии в них и других (может быть, вообще

еще не установленных) продуктов. Известно, что для каждого гормона характерен свой особый тип гранул, на этом, кстати, основана электронно-микроскопическая диагностика различных эндокринных опухолей.

Исследования эозинофилов продолжаются. Сейчас к ним подключаются биохимики, гематологи, радиобиологи. Не исключено, что эозинофилы окажутся своего рода защитным десантом, который организм направляет в «горячие точки», где они с помощью своего мощного оружия — секреторных гранул, содержащих гормоны (блюстителей порядка), — обеспечивают поддержание гомеостаза.

Поиск гормонов в клетках крови и эндотелиальных клетках сосудов может стать основой для формирования новых представлений о механизмах и путях метастазирования злокачественных опухолей. Метастазироваиие — распространение, перенос опухолевых клеток из первичного очага в разные точки организма, где они дают начало росту вторичных опухолевых узлов. Чаще всего это происходит через кровь. Но пока раковые клетки циркулируют в крови, они не опасны, более того, если они не осядут где-либо, то через некоторое время погибнут. А вот пристав к какому-нибудь берегу — тому или иному органу, они размножаются и образуют опухолевый узел.

Что лежит в основе метастазирования? Почему существует избирательность переноса опухолевых клеток? Например, рак желудка «любит» метастазировать в легкие, а рак молочной железы — в позвоночник. Что заставляет опухолевую клетку в одном случае «пристать к берегу», а в другом — нет?

Можно предположить (и определенные основания для этого уже есть), что немаловажную роль в описанных явлениях играет местная эндокринная секреция эндотелиальных клеток сосудов и форменных элементов крови. Недаром они продуцируют веще-

ства, непосредственно участвующие в механизмах образовании тромбов, изменения проницаемости сосудов и скорости кровотока, то есть в тех физиологических процессах, совокупность которых обеспечивает развитие метастазов. Следует обязательно выяснить, нельзя ли целенаправленным изменением функциональной активности эндотелиальных клеток и эозинофилов крови повлиять на метастазирование и степень лучевого поражения органов. Пополнение нашего «музея» этими фактами крайне необходимо.

Последние 20 лет были во многом переломными для нейроэндокринологии: в головном мозге и других отделах нервной системы обнаружили различные биологически активные пептиды, в том числе и гормоны, синтезируемые в других органах. Результаты исследований позволили ученым глубже понять механизмы мозговой деятельности, причины возникновения некоторых психических заболеваний. Полученные данные свидетельствуют о том, что гормонально активные структуры в мозге познаны еще далеко не до конца. Выяснение эндокринных механизмов деятельности мозга — ключ к разгадке старения и других тайн центральной нервной системы, ее функционирования в норме и патологии.

За примерами далеко ходить не надо. Неотъемлемая часть мозга — мозжечок. Из учебников известно, что это жизненно важный орган. Без мозжечка ни животное, ни человек существовать не могут. В нем расположены центры равновесия, ориентации в пространстве и времени, узнавания своего и чужого, температурных реакций и многих других функций организма. Внутренние механизмы деятельности мозжечка известны не были, так же как не до конца была ясна роль особых клеток Пуркинье (которые обнаруживаются в мозжечке в достаточно большом количестве), названных так по имени впервые описавшего

их чешского цитолога. Ученые давно предполагали, что именно они посредством каких-то механизмов участвуют в реализации мозжечковых функций, но прямых доказательств этому не было.

Нашими сотрудниками недавно впервые было установлено, что клетки Пуркинье вырабатывают серотонин и мелатонин — гормоны, которые по своим свойствам могут принимать участие в регуляции равновесия, температурного режима и других проявлений жизни.

Необходимы дальнейшие поиски в этом направлении. Эндокринология мозга требует к себе повышенного внимания. Именно здесь могут быть сделаны серьезные успехи в борьбе с психическими заболеваниями, наркоманией, алкоголизмом.

Роды не заканчиваются рождением ребенка. Для того чтобы сократиться и начать уменьшаться в размерах, матка вслед за рождением плода должна родить послед (плаценту). Иначе его называют «детским местом», и этот термин кратко, но полно объясняет значение тканевого образования, осуществляющего связь и обмен веществ между организмом матери и зародышем в период внутриутробного развития.

Изучая химический состав экстрактов плаценты, ученые предполагали эндокринную функцию данного органа. Недавно обнаружили, что некоторые клетки плаценты способны к выработке таких гормонов, как серотонин, ВИП, хорионический гонадотропин. В ближайшее время специалистам предстоит выяснить участие эндокринных клеток плаценты и синтезируемых ими гормонов в механизмах развития плода. Предполагается, что гормональная недостаточность плаценты может служить причиной выкидыша или, наоборот, перенашивания плода. В России исследования этого вопроса проводятся в Петербурге — в Институте акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

Во многих органах морфологи обнаружили клетки, функция которых долгое время оставалась неясной, но характерные признаки строения свидетельствовали об их эндокринной природе. Это, так называемые, клетки Клара в легких, СИФ-клетки в почках, ПИТ-клетки печени и некоторые другие. Иммуногистохимические и электронно-микроскопические исследования подтвердили их гормональную функцию, но полученные данные пока противоречивы, недостаточно четко определен тип продуцируемых гормонов, выясняется их роль в организме. Есть все основания считать, что эта работа близка к завершению.

Пустых карточек в картотеке гормонов с каждым годом остается все меньше и меньше. Скоро все они будут заполнены.

Гормоны иммунитета

Рассказывая о тимусе, мы упомянули о том, что лимфоциты — иммунокомпетентные клетки — тоже могут синтезировать гормоны. Это необычные вещества. Они нигде, кроме органов иммунитета, не вырабатываются. И функции их тоже связаны исключительно с защитой организма от чужеродного воздействия. Пептиды, секретируемые различными классами лимфоцитов — они получили название лимфокинов, или интерлейкинов, — участвуют в процессах взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой, в организации их содружественной реакции против агента, вторгшегося в организм извне. Сейчас, например, установлено, что интерлейкины в определенной ситуации могут успешно бороться со СПИДом — синдромом приобретенного иммунодефицита, который сегодня становится одной из жгучих проблем медицины. Эта болезнь ежегодно поражает сотни тысяч людей, часто заканчивается смертельным исходом. Она характеризуется практически пол-

ным отсутствием иммунитета, неспособностью организма противостоять инфекции. Возбудителем заболевания является вирус определенного типа.

В последние годы в иммуноэндокринологии сформировалось особое научное направление, связанное с открытием нового класса биологически активных веществ, синтезируемых костномозговыми клетками, — миелопептидов (от латинского *myelos* — костный мозг). Впервые эти вещества были обнаружены российскими учеными Р. Петровым и Л. Михайловой, после чего выяснилось, что существует несколько типов миелопептидов, способных активизировать лимфоидные клетки. Введение миелопептидов животным, у которых было смоделировано иммунодефицитное состояние, полностью восстанавливало способность к иммунному ответу. При исследовании физиологических свойств миелопептидов неожиданно обнаружили, что они оказывают обезболивающее действие. Инъекция миелопептидов в дозе 1 мг/кг веса тела животного полностью снимало у него болевые ощущения.

В этой связи у иммунологов возникла мысль: а может быть, миелопептиды представляют собой неизвестные аналоги эндорфинов? Помимо присущего тем и другим веществам анальгетического действия, дополнительной предпосылкой такой гипотезы являлся факт отмены обезболивающего эффекта миелопептидов налоксоном — лекарственным препаратом, являющимся антагонистом эндорфинов.

Радиоиммунологические исследования показали, что действительно, среди миелопептидов есть вещества, родственные эндогенным опиатам. Если обнаружится, что миелопептиды тождественны эндорфинам, то это будет иметь далеко идущие последствия. Почему? Потому что в процессе изучения миелопептидов в лаборатории академика Р. Петрова научились в короткие сроки нарабатывать чрезвычайно дорогие

вещества биотехнологическим способом. А это прямой путь к получению необходимых и дефицитных лекарственных препаратов. Пока одна группа ученых выясняет идентичность миелопептидов и эндорфинов, другая проводит клинические испытания миелопептидного препарата, разрешенного к применению под названием «Миелопид».

Первые результаты использования препарата в клинике показывают его большую эффективность. Мечта о получении больших количеств эндогенных обезболивающих веществ постепенно становится реальностью. Так, может быть, действительно отпадет нужда в получении наркотических веществ из растительного сырья (например, печально знаменитой конопли)? Если этот вопрос будет разрешен, то эндокринология пробьет в наркомании серьезную брешь!

Мужчины и женщины

История эндокринологии началась с изучения половых гормонов. В 1849 году. А. Бертольд предположил присутствие каких-то активных веществ в вытяжке из семенных желез, но только в середине 30-х годов XX века А. Бутенандт выделил их в чистом виде и установил химическую структуру.

Половые гормоны потому так и называются, что основная их функция связана с определением пола человека и животных, а также с обеспечением процессов размножения и продолжения рода. Мужские половые гормоны — андрогены стимулируют развитие вторичных половых признаков по мужскому типу, женские — эстрогены формируют признаки, свойственные женскому полу.

Из школьного курса генетики мы знаем, что пол определяется сочетанием двух хромосом: X и Y, XX — женщина, XY — мужчина. И в момент зачатия «командует» мужчина: отдал он свою X-хромосому —

родится девочка, передал Y-хромосому — будет мальчик. Теоретически так, а вот на практике случаются, к сожалению, неприятные исключения. Эндокринологи давно замечали, что по набору хромосом может быть женщина (XX) или мужчина (XY), а по внешним признакам — либо наоборот, либо вторичные половые признаки смешаны. Стали выяснять: в чем же дело? Оказалось, что в начале внутриутробного развития существует период, когда продукция тех или иных половых гормонов может изменять пол, несмотря на набор хромосом.

В этой связи появились даже понятия «генетический пол» и «соматический пол» (сома — тело, иначе внешний вид). Патология формирования половых признаков связана с генетическими нарушениями. Известно, что синтез конкретного гормона контролируется определенным геном, причем у человека (независимо от того, мужчина он или женщина) вырабатываются и мужские и женские половые гормоны. Только, естественно, в нормальных условиях секреция одного из типов преобладает, и тем самым поддерживается соответствие генетического и соматического пола.

В процессе формирования зародыша и развития плода, несмотря на переданный набор хромосом, может возникнуть аномалия той группы генов (или даже одного гена), которые ответственны за синтез мужских или женских половых гормонов. И тогда возникает болезнь. Болезнь, тяжелая вдвойне. С одной стороны, это физическая неполноценность, с другой — большой моральный ущерб. Человек чувствует себя мужчиной, а выглядит как женщина, и наоборот. Возникает социальная ущербность — отказ от общения с людьми, от получения образования, от любимой работы. Опять пример того, как медицинские проблемы перерастают в проблемы социальные. Появился третий термин — «юридический пол». Ведь

человеку надо жить и работать. Что ему записывать в паспорт? Кто он, наконец, мужчина или женщина? Эти вопросы постоянно волнуют врачей, юристов, психологов.

Эндокринологи, генетики, биохимики активно ищут подходы к решению медико-биологических аспектов сложнейшей проблемы. Разрабатываются методы генной инженерии для лечения «больных» генов. В экспериментах на животных, а теперь уже и в некоторых клиниках проходят испытания лекарственные препараты, созданные на основе половых гормонов. Детям с генными нарушениями пола проводят курсы лечения такими лекарствами с целью изменения внешних признаков и формирования половых органов по мужскому или женскому типу.

Определенные успехи уже намечаются. Так, лечение мужскими половыми гормонами (андрогенами) стимулирует рост половых органов, ускоряет развитие семенников и созревание сперматозоидов, изменяет очертания тела, способствует росту волос по мужскому типу, вызывает снижение тембра голоса, усиливает половое влечение. Однако, к сожалению, при отмене препаратов лечебный эффект сохраняется крайне непродолжительное время. Поэтому фармакологи ищут возможности продления терапевтического действия, подбирая различные варианты комбинаций гормонов.

Половые гормоны находят применение в онкологии при лечении рака половых органов. Дело в том, что опухоли молочных желез, матки, предстательной железы являются гормонозависимыми, то есть для их развития необходим определенный гормональный фон. Этим воспользовались онкологи. Так, например, если после удаления опухоли молочной железы резецировать яичники и лечить женщину введением мужских половых гормонов, то рецидивы или метастазы наблюдаются у таких больных значительно

реже. Подобная ситуация характерна и для опухолей половых органов. Хороший лечебный эффект половых гормонов наблюдается при раке предстательной железы, матки, яичников. Но здесь врачей подстерегают «подводные камни». Длительное введение в организм гормонов противоположного пола приводит к осложнениям, которые могут быть не менее тяжелыми, чем основное заболевание. В ряде случаев эстрогены могут сами вызывать опухолевый рост.

Но ученые не хотят отказываться от заманчивой идеи научиться исправлять генетические и эндокринные ошибки природы. Поиски продолжаются. Хочется верить, что современное развитие науки, те возможности, которые несут в себе генная инженерия, молекулярная фармакология и биохимия, помогут человеческому разуму подчинить себе то, что ранее казалось фатальной неизбежностью.

Пептиды на конвейере

С помощью гормонов, как вы уже знаете, можно успешно лечить многие заболевания. Но на пути широкого использования их в медицине есть одно серьезное препятствие — нехватка этих ценных веществ. Подобное обстоятельство усугубляется еще и тем, что в ряде случаев искусственно синтезированные гормоны оказываются гораздо менее эффективными, чем их естественные природные аналоги. Получение достаточного количества гормонов из тканей животных тоже не решает проблемы. Во-первых, потому что зачастую это требует больших финансовых и технических затрат, во-вторых, видовая специфичность многих веществ ограничивает их использование у человека.

Многие научные коллективы сейчас занимаются разработкой биологических способов получения гормональных продуктов. Пустующие в каталоге Дезодоро карточки с названиями гормонов, которые уче-

ные научились получать в необходимых количествах, теперь будут заполнены. Этого ждет практическая медицина.

Первые успехи в решении этой проблемы уже есть. Они показывают перспективность освоения биотехнологических способов получения гормонов. Одним из основных биотехнологических методов является генетическая (или генная) инженерия, основанная на выделении человеческих генов, кодирующих синтез того или иного гормона и «встраивании» их в ДНК бактерий, которые, размножаясь в искусственной среде, начинают синтезировать необходимые гормоны.

Таким биотехнологическим путем уже получены человеческий инсулин и соматотропин, которые с высокой эффективностью применяются в клинике при лечении сахарного диабета и карликовости. Конвейерный синтез гормонов — дело недалекого будущего.

Управляемые гормоны

В фармакологии есть особый раздел — фармакокинетика. Она изучает процессы превращения лекарств в организме. Мало ввести препарат больному, необходимо сделать это так, чтобы получить при этом наиболее выраженный эффект. Значит, надо обеспечить такие условия приема лекарства и его утилизации в организме, при которых оно могло бы воздействовать на физиологические системы в течение достаточно длительного времени, постепенно распадаясь и утрачивая присущие ему лечебные свойства.

Особенно актуальна такая проблема для гормонов. Это очень нестойкие вещества, соответствующие ферменты быстро инактивируют их в организме. Иногда настолько быстро, что они практически не успевают «добраться до места» и оказать терапевтическое действие на соответствующие клетки и органы-мишени.

А если и доходят, то часто эффект бывает кратковременным, потому что концентрация гормона уже снижена, а стабильность молекулы нарушена в процессе его транспорта до эффекторного органа.

Как же разрешить эту проблему? На помощь медикам опять пришла химия. Лекарство «одевают» в специальную микроскопическую капсулу, состоящую из смеси белков и жиров. Такие капсулы называют микросферами, или липосомами. Прием таких микросфер внутрь значительно увеличивает срок действия лекарственного препарата, заключенного в них. Медленно растворяясь, капсула дает возможность лекарству постепенно выделяться из липосомы и оказывать свое действие в течение длительного времени.

Изготовление липосом, хотя и непростое, но уже решенное дело. Разработана технология процесса, освоены методы получения «жировых капель» из белка, входящего в состав яичного желтка — лецитина. Теперь усилия специалистов направлены на поиск оптимальных способов заключения гормона в капсулы и путей доставки микросфер к соответствующим органам и тканям.

Для повышения избирательности проникновения липосом в необходимое место их пытаются «нагрузить» железом или другим металлом (разумеется, в ничтожных величинах) и подводить такие микросферы под магнит, установленный над заданным участком тела пациента.

Справедливости ради следует отметить, что пока широкого распространения метод не получил. Есть определенные трудности, связанные с изготовлением стабильных микросфер одинакового диаметра (это важно, потому что от их размеров зависят и доза, и скорость поступления лекарства). Но это все сложности частного порядка, они в скором времени будут преодолены и метод займет достойное место в современной фармакологии.

В эндокринологии существует еще одна серьезная проблема. Она связана с контролем дозирования гормона при его введении. Гормоны — очень активные вещества, и передозировка их может привести к тяжелым осложнениям. С другой стороны, недостаточная доза не вызовет желаемого эффекта. Особенно это важно при лечении сахарного диабета, так как при данном заболевании успех лечения определяется прежде всего достаточной концентрацией инсулина в организме. Низкий уровень гормона не обеспечит распада сахара и может привести к гипергликемической коме — обморочному состоянию, судорогам, отеку мозга и даже к смерти. Передозировка инсулина вызовет, наоборот, гипогликемию (снижение уровня сахара), которая проявится падением артериального давления, слабостью, сонливостью, нарушениями ритма работы сердца.

Эндокринологи постоянно ищут разные способы решения проблемы дозирования гормонов. Один из интересных способов, разработанных в последние годы, состоит в создании микродозаторов инсулина — особых емкостей, наполненных лекарственным препаратом, которые подшиваются в подкожную жировую клетчатку. Они либо сами работают по заданной мини-компьютером программе в автоматическом режиме, периодически выбрасывая в ткань порцию гормона, либо пациент через определенные промежутки времени, установленные врачом, нажимает кнопку на микропульте, находящемся в его кармане, и таким образом регулирует подачу лекарства.

Управлять гормонами можно и химическим путем, используя их антагонисты и стимуляторы выработки и секреции конкретных веществ. Открытие эндорфинов с их сильным обезболивающим действием побудило хирургов начать изучение возможности использовать эти вещества для местной анестезии. Кстати, сейчас доказано, что лечебный эффект игло-

укалывания обеспечивается активизацией в соответствующих точках клеток Меркеля, которые сами являются источником эндорфинов и через свои отростки связаны с другими нервными клетками, вырабатывающими эндогенные опиаты. Древние китайцы — изобретатели иглотерапии, не знали об этом, но очень четко определили зоны, богатые эндорфинами, и разработали эффективную систему их использования.

Недавно английский журнал «Ланцет» сообщил об успешной хирургической операции по поводу удаления зоба, проведенной без наркоза. Местное обезболивание в течение одного часа обеспечивалось введением пациенту препаратов, усиливающих синтез и выброс в кровь эндорфинов. Дальнейшая разработка такого перспективного метода обезболивания поможет решить многие вопросы, связанные с ограничениями местной анестезии (непереносимость отдельными людьми новокаина, слабая эффективность его аналогов) и осложнениями, возникающими иногда из-за общего наркоза.

Эндокринологическая фармакология развивается сейчас очень интенсивно. Она, несомненно, внесет свой вклад в заполнение каталога Дезодоро.

Очевидное или невероятное?

Как видите, эндокринологам предстоит выяснить еще немало. Наверняка в процессе исследований возникнут новые вопросы. Так будет всегда. Недаром существует афоризм: «Чем больше узнаешь, тем меньше знаешь». Это не пессимистические взгляды на развитие науки. Это реальность, которая тем и прекрасна, что побуждает ученых все дальше и глубже уходить в своих поисках. В каталоге Дезодоро еще много пустых страниц. Исследователям предстоит открыть новые гормоны и места их синтеза, выяснить их физиологическую роль и научиться регулировать их

обмен. Фармакологи обязательно создадут эффективные лекарства, а онкологи научатся с помощью гормонов воздействовать на злокачественные опухоли. Нейрофизиологи раскроют очередные тайны мозга, а геронтологи смогут приостановить процесс старения.

Как вы думаете, это невероятно? Нам кажется, что это очевидно.

Совершив подлинную революцию в биологии и медицине, эндокринология будет и дальше все шире вторгаться в естествознание. И наступит день, когда в каталоге Дезодоро останутся незаполненными только несколько карточек. Карточки будущих открытий будущих ученых...

Глава 10
ЗВЕЗДЫ ПЕРВОЙ ВЕЛИЧИНЫ

В нашем рассказе о вездесущих гормонах поставлена точка. Но это в книге, а в жизни история не кончается. То, о чем мы позволили себе помечтать в последней главе, скоро станет реальностью, однако каталог Дезодоро не исчезнет, он всегда будет существовать в науке, ибо познание бесконечно.

Решение одного вопроса ставит новые. Открытие нового явления или закономерности заставляет идти дальше, продолжать поиски. И поэтому в историю эндокринологии будут с каждым годом вписываться новые и новые страницы, повествующие об успехах ученых, путь которых вовсе не был устлан розами. Но наиболее яркие события в биографиях гормонов были достойно отмечены, и в этом плане эндокринология никогда не была падчерицей в семье звезд первой величины — нобелевских лауреатов.

Альфред Нобель
и его премии

Двадцать седьмого ноября 1895 года известный шведский ученый, чрезвычайно разносторонний человек, проповедовавший и действительно следовавший в жизни высоким моральным принципам, Альфред Нобель, в Париже в присутствии своего нотариуса подписал завещание. Согласно воле Нобеля весь его капитал после смерти должен быть переведен в ценные бумаги, проценты с которых будут выдаваться в виде премий ученым, сделавшим наиболее важные научные открытия в области физиологии или медицины, физики, химии, а также писателям, создавшим выдающиеся произведения, и общественным деятелям, внесшим весомый вклад в дело процветания мира на Земле.

После соблюдения всех юридических формальностей 29 июня 1900 года была учреждена Нобелевская премия, и с тех пор ежегодно 10 декабря в день смерти Нобеля мир узнает имена нобелевских лауреатов. Процедура отбора кандидатов на соискание высшей научной награды мира настолько совершенна, что, по единодушному мнению многих выдающихся ученых и политических деятелей, нобелевские премии получают действительно самые достойные. Ошибки и тенденциозность практически нивелируются из-за большого числа экспертных оценок. Так, Каролинский медико-хирургический институт в Стокгольме, который по нобелевскому статуту присуждает премии в области физиологии и медицины, каждый год рассылает более 1000 писем авторитетным специалистам, а также различным университетам, институтам, обществам и редакциям научных журналов с просьбой высказать свое мнение о том, кто и за что заслуживает в этом году присуждения Нобелевской премии. После получения ответов кандидатуры, названные в письмах наибольшее количество раз, вновь обсуждаются уже в кругах наиболее компетентных экспертов, после чего из них отбирается не более трех ученых, которые становятся нобелевскими лауреатами.

Уже 104 года присуждается Нобелевская премия. В области физиологии и медицины ее 22 раза получали за исследования, связанные с гормонами. Другими словами, примерно 20% процентов нобелевских лауреатов медиков — эндокринологи. Такой высокой оценкой не может похвастаться ни одна медицинская наука!

Действительно, практически все важнейшие достижения в эндокринологии отмечены нобелевскими премиями. Уже одно это — лучшее свидетельство того, насколько значима и жизненно важна гормональная регуляция для осуществления нормальной деятельности любого живого организма.

На страницах нашей книги упоминались отдельные открытия, удостоенные премии Нобеля. Сейчас, в конце нашего разговора с читателем, хотелось бы свести их все воедино, в стройную цепь, сплетенную из колец триумфа научного поиска, дерзости мысли, упорства характеров, глубоких знаний и широты исследовательского кругозора. Эти открытия и их авторы — действительно звезды первой величины, лучшие образцы подлинной науки и ученых, успехи которых твердо базируются на трех китах — Знании, Фантазии, Настойчивости.

Летопись открытий

Посмотрите внимательно на «табель о рангах». Перед вами — история человеческой мысли, воплощенная в реальных достижениях: в миллионах спасенных жизней, в новых перспективах борьбы с тяжелыми заболеваниями. Если можно было бы сейчас собрать всех нобелевских лауреатов в области эндокринологии и познакомиться с ними, то несколько часов общения с 24 выдающимися учеными, среди которых есть биохимики и физиологи, хирурги и нейроморфологи, патологи, цитологи и радиологи, с успехом заменили бы чтение скучных учебников с их сухими строчками убористого текста, не несущими зачастую даже той краткой, но емкой информации, которая содержится в протоколах Нобелевского комитета. А ведь речь идет о действительно выдающихся, революционных открытиях!

Древняя мудрость гласит: «Запоминается лучше всего то, что сказано последним». Последние строки нашей книги — короткий рассказ о нобелевских лауреатах.

Швейцарский хирург Теодор Кохер был знаменит. Он оставил яркий след в хирургии. Основоположник современной асептической (стерильной) брюшной хи-

ургии, он впервые предложил эффективные методы борьбы с микробами в процессе операции, и эти методы коренным образом изменили стиль и принципы хирургии. Кохер сконструировал ряд хирургических инструментов, названных его именем, впервые разработал оперативные доступы к крупным сосудам. Он оказался первым среди эндокринологов лауреатом Нобелевской премии. В 1909 году Нобелевский комитет присудил ему высокую награду, отметив таким образом заслуги хирурга, разработавшего новый метод удаления щитовидной железы, с обязательным сохранением ее части — чтобы не возникло, как мы писали, недостаточности функции органа, ведущей к неминуемой гибели пациентов. Кохер собственноручно спас подобной операцией несколько тысяч человек, а общее число больных, которым помог его метод, как справедливо пишет болгарский историк науки В. Чолаков, «не поддается учету».

В 1923 году канадские физиологи Фредерик Бантинг и Джон Маклеод получили Нобелевскую премию за открытие и выделение инсулина. История присуждения награды поистине драматична. В ней ярко проявились истинные качества настоящего ученого — порядочность и честность. Дело в том, что, как вы помните, вместе с Бантингом работал студент-медик Чарлз Бест, которого рекомендовал Маклеод, и он действительно внес огромный вклад в успех исследований. Однако никому не известный Бест не был выдвинут на премию, а Маклеод, по заявлению специалистов, внимательно следивших за работой, вообще не принимал участия в экспериментах и даже отсутствовал в это время в лаборатории. К тому же, оказалось, наиболее эффективный метод выделения инсулина был разработан другим сотрудником Маклеода — Джоном Колипом.

Маклеод и Бантинг, узнав о решении Каролинского института, публично заявили о сложившейся си-

туации, однако менять решение Нобелевского комитета нельзя. И тогда Бантинг и Маклеод отказались выехать в Стокгольм для получения премии. Награда была передана послу. Бантинг демонстративно разделил причитавшуюся ему долю денежного вознаграждения с Бестом, а Маклеод — с Колипом. Без сомнения, такое поведение ученых принесло им не меньше уважения и авторитета у коллег, чем сам факт присуждения Нобелевской премии.

История с инсулином имела продолжение. Он принес еще одну Нобелевскую премию — в 1958 году Фредерику Сенгеру, который сумел установить его структуру. Кстати сказать, Сенгер на этом не остановился и оказался первым среди химиков, ставших дважды лауреатом Нобелевской премии, причем второй раз тоже за выдающееся открытие — расшифровку структуры различных типов нуклеиновых кислот.

Эндокринология, вторгаясь в различные медико-биологические дисциплины, действительно революционизировала не только методические подходы к получению новых знаний, но и, как оказалось впоследствии, составила внутреннюю сущность неизвестных ранее представлений, принципиально меняющих господствовавшие ранее взгляды на те или иные физиологические процессы. Наиболее ярко это проявилось в нейрофизиологии, где работы английского ученого Генри Дейла и австрийского исследователя Отто Леви по установлению химической природы передачи нервного импульса — они были удостоены Нобелевской премии 1936 года — заложили основы новой науки, нейрохимии, представители которой в короткий срок еще три раза удостаивались этой высокой научной награды.

Открытие Леви и Дейлом ацетилхолина — первого химического медиатора — послужило толчком к обнаружению в нервных окончаниях новых химических веществ того же класса: серотонина, гистамина,

норадреналина. Открытиями заинтересовались многие фармакологи, в частности итальянский химик Даниеле Бове. Он посвятил свои исследования веществам, блокирующим действие химических медиаторов. В 1937 году он впервые получил антигистаминный препарат, на основе которого в последующие 20 лет создал со своими сотрудниками различные сильнодействующие нейропсихические лекарства, оказывающие исключительно мощное действие на различные сферы деятельности мозга и других отделов нервной системы.

Внедрение этих лекарств в клиническую практику показало их эффективность в лечении таких заболевание, как шизофрения, депрессия, эпилепсия. В 1957 году Бове за создание психофармакологических средств и изучение механизма действия синтетических медиаторов и их антагонистов был удостоен Нобелевской премии.

Изучением молекулярных механизмов химической передачи нервных импульсов занимались во многих лабораториях. Однако в двух из них были получены особо важные данные, на основе которых была разработана мембранная теория передачи нервного импульса. Согласно этой теории, возникновение и реализация процессов возбуждения и торможения в нервной системе определяется характерным мембранным потенциалом — импульсным показателем напряжения, величина которого зависит, с одной стороны, от типа и количества выделяемого медиатора, а с другой — от концентрации калия и натрия снаружи и внутри нервного волокна.

Таким образом, была установлена роль синапсов — своеобразных живых «реле», которые в нужный момент включают и выключают те или иные нервные клетки. Авторы мембранной теории передачи нервного импульса американские ученые Джон Эклс, Алан Ходжкин и Андру Хаксли стали нобелевскими лауреатами 1963 года.

Бернард Кац, один из сотрудников Дж. Эклса, в 1946 году получил кафедру биофизики в Лондонском университете и независимо от своего шефа стал заниматься исследованием механизмов передачи нервного импульса с нервной клетки на мышечное волокно. Изучение описанного явления представляло огромный интерес, так как позволяло понять природу мышечного сокращения. Кац установил, что медиатор, который синтезируется и хранится в специальных гранулах, описанных Ульфом Эйлером, выбрасывается в синаптическую щель и воздействует на оболочку мышечных клеток. Нью-Йоркский биохимик Джулиус Аксельрод показал, что на этом процесс не останавливается: медиатор инактивируется специальными ферментами, а затем в неактивном виде вновь возвращается в гранулы, где опять активизируется, приобретает «спортивную форму» и готов к новому импульсу. Кац, Эйлер и Аксельрод получили Нобелевскую премию 1970 года за исследования роли медиаторов в передаче нервных импульсов.

Наш рассказ о гормонах будет неполон, если мы не отдадим дань уважения химикам, которые внесли в развитие эндокринологии большую лепту. Своими успехами они в значительной мере способствовали расцвету эндокринологии. Речь пойдет об открытиях в области биоорганической химии — науки, изучающей свойства веществ, лежащих в основе процессов жизнедеятельности. Главные объекты ее исследования — нуклеиновые кислоты и белки.

Среди множества имен известных ученых, посвятивших себя изучению биологически активных веществ, особое место занимает имя Адольфа Бутенандта — немецкого биохимика, удостоенного в 1939 году Нобелевской премии за установление химической структуры и путей обмена половых гормонов. Именно Бутенандт впервые выделил в чистом виде три половых гормона — эстрадиол, андростерон и тестостерон.

Он обнаружил, что активным центром их является стероидная группировка, объединяющая вещества по физико-химическим и биологическим свойствам с другими физиологически активными продуктами: витаминами, желчными кислотами, растительными ядами, алкалоидами. Это было большое достижение, позволившее разработать методы искусственного получения лекарственных препаратов — аналогов половых гормонов.

Адольф Бутенандт смог получить заслуженную им награду только через 10 лет после ее присуждения. Беспрецедентный случай в истории Нобелевских премий! Руководство нацистской Германии еще в 1930 году запретило подданным рейха любые контакты с Нобелевскими комитетами. Причиной такого вызывающего решения послужило присуждение в 1936 году Нобелевской премии мира выдающемуся немецкому журналисту Карлу фон Осецкому, который за симпатии к СССР и обличение фашизма в 1933 году был заключен в концлагерь Зонненбург. Под давлением мирового общественного мнения нацисты были вынуждены перевести тяжело больного Осецкого в больницу, где представители Швеции вручили ему премию. Что касается Бутенандта, то, более того, руководство фашистской Германии приказало ему вообще отказаться от премии, и только в 1949 году он посетил Стокгольм, где из рук шведского короля получил премию и прочел свою знаменитую Нобелевскую лекцию.

Половые гормоны, открытые Бутенандтом, принесли еще одну Нобелевскую премию — английскому онкологу Чарльзу Хаггинсу за разработку методов лечения с их помощью рака предстательной железы.

Установление стероидной группировки в половых гормонах стало началом еще одной серии исследований, закончившихся неожиданным открытием и тоже Но-

белевской премией. Началась история в 1930-е годы, когда молодой врач из всемирно известной клиники Мейо в американском городе Рочестере Филип Хенч обратил внимание на то, что у больных ревматическими заболеваниями при беременности или желтухе наступает выраженное облегчение состояния. Ученый совершенно правильно предположил, что улучшение самочувствия может быть обусловлено появлением в организме больных какого-то стероидного вещества, подобного либо половым гормонам, выделяемым при беременности в повышенных количествах, либо желчным кислотам, накапливающимся при желтухе. Проверить свои предположения Хенч смог только через 20 лет, в конце 1940-х годов. Именно в это время после многолетних поисков независимо друг от друга швейцарский химик Тадеуш Рейхштейн и американский биохимик Эдвард Кендэлл выделили из коркового вещества надпочечников активные стероидные гормоны — кортикостероиды.

Кендэлл работал в той же больнице, что и Хенч. И 21 сентября 1948 года они сделали первую попытку лечения кортизоном больного, страдавшего тяжелым хроническим суставным ревматизмом. Ученые не скрывали своих планов, и вся клиника с волнением следила за результатами эксперимента. Через несколько дней случилось чудо. Больной, который в течение шести лет не мог подняться с постели из-за мучительных болей, самостоятельно встал. Попробовали новый метод лечения на другом больном — результат опять превзошел все ожидания. И пусть потом, после детальных исследований, ажиотаж первоначального восторга спал, обнаружились побочные эффекты действия гормонов коры надпочечников и пришлось ограничить их применение, это уже было неважно, с этим врачи научились справляться.

Главное, что в 1948 году получила права гражданства кортикостероидная терапия, которая открыла новую эру в лечении ревматизма и спасла миллионы человеческих жизней. Научный мир по достоинству оценил это открытие. Кендэлл, Хенч и Рейхштейн в 1950 году были удостоены Нобелевской премии.

Гипоталамус и гипофиз — основные звенья эндокринной системы, стали объектами исследований, которые три раза завершались присуждением их исполнителям Нобелевских премий. В 1947 году высшего научного признания был удостоен известный аргентинский ученый Бернардо Усай за открытие роли гипофиза в обмене сахара, в 1955 году Нобелевскую премию получил американский биохимик Винсент Дю Виньо, осуществивший первый искусственный синтез уже знакомых читателю гормонов задней доли гипофиза — окситоцина и вазопрессина.

1977 год принес звание нобелевских лауреатов американским ученым Роже Гиймену из университета Бейлора в Хьюстоне и Эндрю Шалли из лаборатории эндокринологии в Нью-Орлеане, которые впервые выделили в чистом виде из гипоталамуса высокоактивные регуляторы деятельности гипофиза — либерины и статины.

С Гиймeном и Шалли в том же 1977 году Нобелевскую премию с полным правом разделила их соотечественница Розалин Ялоу, которая вместе со своим учителем, известным американским радиохимиком Саломоном Берсоном, разработала радиоиммунологический метод изучения пептидных гормонов. Внедрение этого метода в научные и практические исследования открыло необычайно широкие возможности изучения гормонального метаболизма. Берсон умер в 1970 году, и поэтому Ялоу, твердо и последовательно продолжавшая их совместные исследования, получила премию одна (по Нобелевскому статуту премия посмертно не присуждается).

За многие годы существования эндокринологии были открыты десятки гормонов, оказывающих разнообразное воздействие на клетки различных органов. Однако только в 60-х годах XX столетия стал известен механизм, посредством которого гормоны осуществляют свои регуляторные функции.

Американский биохимик из Вашингтонского университета Эрл Сазерленд открыл неизвестное ранее вещество — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Его лаборатория в ходе обширных экспериментов установила, что именно цАМФ является посредником между гормоном и клеткой. В клеточной мембране Сазерленд со своими сотрудниками обнаружил специфический фермент — аденилатциклазу, которая при взаимодействии гормона с рецептором — белковой молекулой, находящейся также на мембране клетки, активирует цАМФ.

Молекула цАМФ поступает в цитоплазму клетки и задает ей программу на выполнение какой-либо присущей ей специфической функции (например, активирует мышечное сокращение, секрецию веществ и многое другое).

Открытие Сазерленда наметило новые пути для исследования конкретных механизмов регуляции на различном уровне, начиная с организменного и кончая молекулярным. Каролинский медико-хирургический институт отметил это Нобелевской премией 1971 года.

С каждым годом растет список гормонов. Среди новых, недавно открытых особое место занимают простагландины — вещества с разнообразными функциями. Читатель уже знает о том, что в 1982 году Суне Бергстрем, Бенгт Самуэльссон из того самого Каролинского института, который присуждает Нобелевские премии в области физиологии и медицины, и Джон Вейн из Британского фонда медицины были удостоены Нобелевской премии за исследования, посвященные простагландинам.

«Медицина — это судьба»

Вот и состоялось наше знакомство с нобелевскими лауреатами. Это действительно выдающиеся ученые. Всю свою жизнь они посвятили науке. Науке жизни. Пытаясь понять механизмы самоподдержания физиологического равновесия в организме, они, разобравшись в их отдельных элементах, стараются исправить ошибки природы, создать в организме оптимальную ситуацию для его жизнедеятельности.

Познакомившись со сложными взаимоотношениями в царстве гормонов, их непростыми своенравными характерами, быстрой сменой различных этапов синтеза и метаболизма биологически активных веществ, можно понять, насколько непросто разобраться в процессах гормональной регуляции. Эндокринология, как и всякая серьезная наука, требует от исследователя больших знаний, широкого кругозора, настойчивости, целеустремленности, смелой фантазии и реальных оценок. Всего того, что называется профессионализмом. Профессионализм не может быть высоким или низким. Он или есть, или его нет. Именно это качество отличает настоящих исследователей от псевдоученых, которых, к сожалению, не так уж мало.

Все ученые, о которых шла речь в нашей книге, — профессионалы. Они прошли разную школу, неодинаковыми были их пути в науке, их жизненные судьбы. Они люди разных характеров и убеждений, но всех их объединяет преданность Медицине и неутомимое желание постоянно познавать все новые тайны жизни.

ПРОЩАЯСЬ С ЧИТАТЕЛЯМИ...

Книга закончена. Авторы ставят точку и прощаются с читателем. Можно было написать ее по-другому, наверное, лучше и подробнее. Можно было рассказать и о других открытиях, однако «дело сделано так, как оно сделано».

Медицина прошла долгий и трудный путь, прежде чем стала такой, какой она вошла в XXI век. Многое знает и умеет сегодня медицина, но как много она еще не знает и не умеет! Путь к решению многоликого спектра проблем так же тернист и нелегок, как тот, который она уже прошла.

Выяснение одних вопросов порождает новые. Совершенствование методов диагностики открывает неизвестные ранее болезни. Расширение арсенала медикаментов заставляет искать способы снижения лекарственных осложнений. Урбанизация — как двуликий Янус: хороша и плоха одновременно. Способствуя прогрессу социального развития общества, она одновременно «открывает шлюзы» — на общество обрушивается водопад нервно-психических расстройств, наркомании, алкоголизма, венерических болезней и других труднопредсказуемых бедствий, примером которых может служить СПИД — «чума XX века».

Если абстрагироваться от сиюминутных ситуаций и попытаться представить место и условия обитания человека в этом архисложном перенасыщенном процессами и событиями информационном мире, то само существование людей является удивительным феноменом — биологическим парадоксом. Но самое поразительное заключается в том, что, испытывая на себе чрезвычайно сильные и разнообразные воздействия, человеческий организм способен нивелировать их последствия и тем самым сохранять такой уровень ге-

нетически детерминированных жизненных процессов, который определяет его здоровье!

Удивительно высокая степень пластичности процессов жизнеобеспечения, лежащих в основе полной адаптации физиологических систем к перманентно меняющимся условиям существования определяет все более возрастающий интерес ученых и врачей к выяснению тонких принципов функционирования человеческого организма, к новым путям предотвращения болезней, а если болезни уже возникли, то к новым способам борьбы с ними. Такие устремления — не прихоть «избалованного ума» и отнюдь не проявление пресыщенности «рутинными» экспериментами и традиционными методами лечения, в них — желание найти и использовать на благо тот «золотой ключик», который исправно включает зажигание могучего двигателя организма Человека.

Мы рассказали вам о гормонах — волшебных «молекулах здоровья» и вы теперь вооружены, вооружены знаниями, ибо «информация — это оружие», а значит, путь к успеху жизни стал более коротким, ибо самый большой ее успех — продолжать свой род и творить полезные человечеству деяния, а для этого просто необходимо быть здоровым!

Объединяя усилия, традиционная медицина и новые революционные разработки, прекрасным олицетворением которых является информационно-энергетическое учение, с еще большей силой будут помогать людям, стремящимся к этому через свой интерес к жизни, жажду познания и творчества!

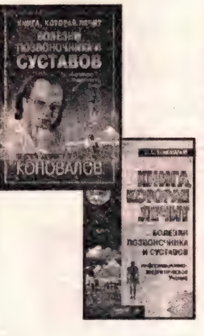
С. С. КОНОВАЛОВ
серия «КНИГА, КОТОРАЯ ЛЕЧИТ»

Книги по лечению отдельных систем организма

(в каждой книге помещен целительный Энергетический буклет)









С. С. Коновалов
«Книга, которая лечит. Органы пищеварения»

С. С. Коновалов
«Книга, которая лечит. Женские болезни»

С. С. Коновалов
«Книга, которая лечит. Болезни позвоночника и суставов»

С. С. Коновалов
«Книга, которая лечит. Сердце и сосуды»

Заказать книги можно, направив заказ в службу «Книга—почтой» по адресу:
195197, Санкт-Петербург, а/я 46, Богатыревой Е. Н.

Книги высылаются только наложенным платежом!
Информацию о ценах см. на с. 222-223.
Целительные буклеты не высылаются.

Телефон издательства «Прайм-ЕВРОЗНАК»:
(812) 327-10-42, 740-34-45

По вопросам приобретения книг оптом обращайтесь по телефонам:
Москва: (095) 232-17-16, 615-01-01
Санкт-Петербург: (812) 365-46-04

С. С. КОНОВАЛОВ
серия «КНИГА, КОТОРАЯ ЛЕЧИТ»
Основные книги информационно-энергетического Учения*

(в каждой книге помещен целительный Энергетический буклет)

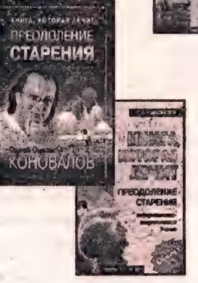
С. С. Коновалов
«Книга, которая лечит. Человек и Вселенная»



С. С. Коновалов
«Книга, которая лечит. Путь к здоровью»



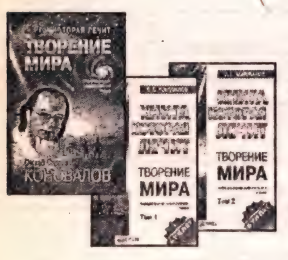
С. С. Коновалов, Е. Богатырева
«Книга, которая лечит. Я забираю вашу боль. Энергия Сотворения. Слово о Докторе»



С. С. Коновалов
«Книга, которая лечит. Преодоление старения»



С. С. Коновалов
«Книга, которая лечит. Исцеление Души»



С. С. Коновалов
«Творение Мира»

---

* Информационно-энергетическое Учение излагается Доктором во всех книгах, но его основы наиболее полно и систематично представлены в данных книгах. — *Примеч. ред.*

Заказать книги можно, направив заказ в службу «Книга—почтой» по адресу: 195197, Санкт-Петербург, а/я 46, Богатыревой Е. Н.

Книги высылаются только наложенным платежом!

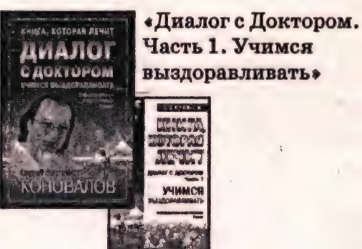
Информацию о ценах см. на с. 222-223.

С. С. КОНОВАЛОВ
серия «КНИГА, КОТОРАЯ ЛЕЧИТ»
Основные книги для заочного лечения*

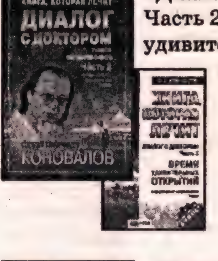


«Заочное лечение»

Книга большого формата, издана только в твердом переплете. Она является основным методическим пособием для заочных пациентов. Книга содержит как теоретический материал — руководство по проведению заочных сеансов, так и практический — полный комплекс энергетических упражнений. Отдельная глава посвящена ответам Доктора на вопросы заочных пациентов. Особый раздел составляют Проповеди Доктора. В книге помещен цветной целительный Энергетический буклет.



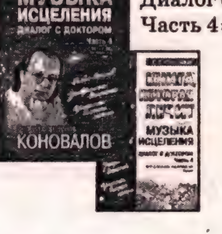

«Диалог с Доктором. Часть 1. Учимся выздоравливать»

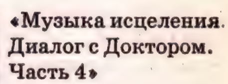


«Диалог с Доктором. Часть 2. Время удивительных открытий»



«Единение сердец наших. Диалог с Доктором. Часть 3»





«Музыка исцеления. Диалог с Доктором. Часть 4»

Книги изданы и в мягкой, и в твердой обложке. Эти книги представляют собой разговор Доктора с заочным пациентом. Это и ответы Сергея Сергеевича на многочисленные вопросы людей, принимающих заочное лечение, и дальнейшее раскрытие основных положений информационно-энергетического Учения, и освещение некоторых тем, наиболее волнующих пациентов Доктора. В каждой книге помещен целительный Энергетический буклет.

Информацию о ценах см. на с. 222-223.

---

* Внимание! В процессе заочного лечения не следует ограничиваться только этими книгами. Необходимо тщательное изучение всех написанных Доктором книг. — *Примеч. ред.*

СЕРИЯ «КНИГА, КОТОРАЯ ЛЕЧИТ»

Книги в мягком переплете

Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Энергия Сотворения. Слово о Докторе»	192 с.	45 р.
Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Органы пищеварения»	192 с.	45 р.
Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Женские болезни»	192 с.	45 р.
Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Путь к здоровью»	224 с.	45 р.
Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Человек и Вселенная»	192 с.	45 р.
Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Болезни позвоночника и суставов»	160 с.	45 р.
Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Преодоление старения»	240 с.	45 р.
Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Исцеление Души»	224 с.	45 р.
Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Сердце и сосуды»	256 с.	45 р.
Коновалов С.	«Диалог с Доктором. Часть 1. Учимся выздоравливать»	192 с.	45 р.
Коновалов С.	«Диалог с Доктором. Часть 2. Время удивительных открытий»	224 с.	45 р.
Коновалов С.	«Единение сердец наших. Диалог с Доктором. Часть 3»	256 с.	45 р.
Коновалов С.	«Творение Мира. Том 1»	160 с.	45 р.
Коновалов С.	«Творение Мира. Том 2»	224 с.	45 р.
Коновалов С.	«Музыка исцеления. Диалог с Доктором. Часть 4»	288 с.	55 р.

Книги в твердом переплете

Коновалов С.	«Заочное лечение»	448 с.	300 р.
Коновалов С.	«Я забираю вашу боль!»	400 с.	195 р.
Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Сердце и сосуды»	256 с.	150 р.
Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Органы пищеварения»	256 с.	150 р.

Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Болезни позвоночника и суставов»	224 с.	150 р.
Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Преодоление старения»	256 с.	150 р.
Коновалов С.	«Книга, которая лечит. Исцеление Души»	272 с.	150 р.
Коновалов С.	«Диалог с Доктором. Часть 1. Учимся выздоравливать»	256 с.	150 р.
Коновалов С.	«Диалог с Доктором. Часть 2. Время удивительных открытий»	256 с.	150 р.
Коновалов С.	«Единение сердец наших. Диалог с Доктором. Часть 3»	272 с.	150 р.
Коновалов С.	Творение мира	368 с.	180 р
Коновалов С.	«Музыка исцеления. Диалог с Доктором. Часть 4»	336 с.	200 р.

СЕРИЯ «КРУГЛЫЙ СТОЛ ДОКТОРА С. КОНОВАЛОВА»

Кветной И., Коновалов С.	«Волшебные молекулы здоровья» **(Мягкий переплет)**	224 с.	45 р.
Кветной И., Коновалов С.	«Волшебные молекулы здоровья» **(Твердый переплет)**	224 с.	100 р.

Заказать книги можно, направив заказ в службу «Книга—почтой» по адресу:
195197, Санкт-Петербург, а/я 46, Богатыревой Е. Н.

Книги высылаются только наложенным платежом. Целительные буклеты не высылаются.

Цены указаны без учета расходов на почтовые пересылки и действительны на июнь 2006 года.

По вопросам приобретения книг оптом обращайтесь по телефонам:
Москва: (495) 232-17-16, 615-01-01
Санкт-Петербург: (812) 365-46-04

Телефон издательства «Прайм-ЕВРОЗНАК»:
(812) 327-10-42, 740-34-45



www.p-evro.ru

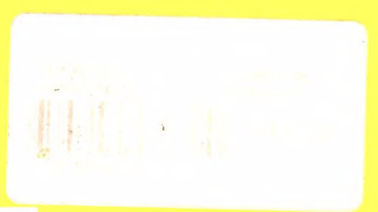
ДЛЯ ЗАМЕТОК



ДОКТОРА
С. КОНОВАЛОВА

ВОЛШЕБНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ

Кветной Игорь Моисеевич —
член-корреспондент РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель совместной лаборатории клеточной биологии и патологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН и Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, лауреат премии Ленинского комсомола (1981), Пирсовской премии Королевского микроскопического общества Великобритании (1996), премии В. Х. Василенко РАМН (2001)



ISBN 5-94946-131-2





www.p-evro.ru